

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

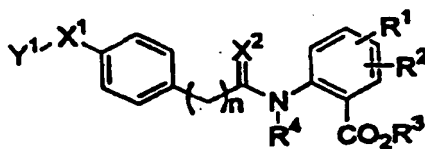
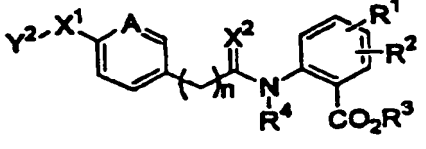
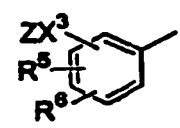
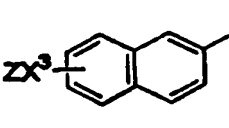
**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

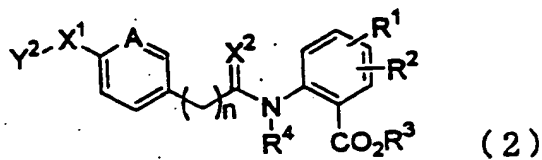
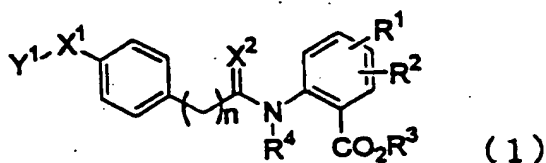
世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

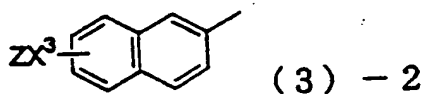
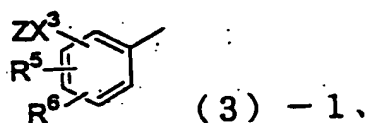
<p>(51) 国際特許分類6 C07C 235/38, 237/38, 255/57, 271/16, 271/24, 275/26, 275/28, 311/87, 311/20, 323/62, C07D 207/08, 209/08, 209/42, 211/22, 211/46, 213/56, 213/64, 213/81, 213/89, 235/08, 295/20, 307/58, 307/68, 307/85, 317/68, 333/40, 333/68, 401/06, 401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 471/04, A61K 31/195, 31/215, 31/275, 31/325, 31/34, 31/36, 31/38, 31/40, 31/44, 31/445</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/05198</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月3日(03.02.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03969</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月23日(23.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/209410 1998年7月24日(24.07.98) 特願平10/258486 1998年9月11日(11.09.98) 特願平10/369808 1998年12月25日(25.12.98) 特願平10/369809 1998年12月25日(25.12.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 土屋直樹(TSUCHIYA, Naoki)[JP/JP] 竹内 進(TAKEUCHI, Susumu)[JP/JP] 竹安 巧(TAKEYASU, Takumi)[JP/JP] 長谷直樹(HASE, Naoki)[JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)</p>	<p>矢守隆夫(YAMORI, Takao)[JP/JP] 〒162-0836 東京都新宿区南町34番地2 南町クイーンヒルズ102 Tokyo, (JP)</p> <p>鶴尾 隆(TSURUO, Takashi)[JP/JP] 〒156-0051 東京都世田谷区宮坂3丁目36番6号 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 アントラニル酸誘導体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(2)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>(3) - 1</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(3) - 2</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Anthranilic acid derivatives represented by general formulae (1) or (2) (wherein Y<sup>1</sup> and Y<sup>2</sup> are each a group represented by general formula (3)-1, (3)-2 or the like; X<sup>1</sup> is O, S or the like; X<sup>2</sup> is O or S; and R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> are each H or the like). These compounds have a cytotoxic activity and are therefore useful as cancer remedies, and they also exhibit an inhibitory activity against the production of IgE antibody and are useful as preventive or therapeutic agents for allergic diseases.</p>		

(57)要約

本発明は、下記式(1)もしくは(2)で表されるアントラニル酸誘導体に関する。



< 式中、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>は下記式(3)-1、(3)-2等を表し、



X<sup>1</sup>はO、S等を、X<sup>2</sup>はO、Sを、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>はH等を表す。>

本発明の化合物は細胞毒性活性を有し、癌治療剤として有用である。また、本発明の化合物はIgE抗体産生抑制作用を有し、アレルギー疾患の予防剤または治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE ジョージア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュー・ジラランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャド  
TG トーゴ  
TH タイ  
TJ タジキスタン  
TM タンザニア  
TN トンガ  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴイエトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明細書

## アントラニル酸誘導体

## 5 技術分野

本発明は式(1)もしくは式(2)で表される新規なアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物(以下「本発明のアントラニル酸誘導体」ということがある。)、それからなる医薬組成物、およびそれからなる予防剤および/または治療剤に関するものである。更に詳しくは、主要なアントラニル酸骨格に、ベンゼン骨格もしくはピリジン骨格を有し、更にその先にヘテロ原子を含む側鎖で置換されたベンゼン骨格もしくはナフタレン骨格を有する、すなわち計3つの芳香環を同時に有する新規なアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、それからなる医薬組成物、およびそれからなる予防剤および/または治療剤に関するものである。

また、更に本発明のアントラニル酸誘導体は、強い細胞毒性作用を有しているため制癌剤として臨床応用可能であり、また、IgE抗体産生抑制作用をも有しているためアレルギー疾患の予防剤および/または治療剤としても臨床応用可能な化合物である。

## 背景技術

ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格を同時に有するを有する化合物としては、例えば、特開平1-287066号公報がある。ここには、N-(2-ナフトイル)アントラニル安息香酸等の化合物が記載されており、これら化合物には、抗アレルギー活性または5-リボキシゲナーゼ阻害活性を有することが示されている。しかし

ながら、これらの化合物はヒドロキシ基またはアルコキシ基で置換された二環性芳香環誘導体とアントラニル酸骨格とがアミド結合を介して直接結合しているものであり、さらに同公報にはこれらの化合物に細胞毒性作用または I g E 抗体産生抑制作用があるか否かに  
5 ついては何ら記載も示唆もされていない。

また、特開平 1 - 1 0 6 8 1 8 号公報、国際出願 W O 9 0 / 1 2 0 0 1 号明細書または特開平 7 - 2 8 5 8 5 8 号公報には、ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格とを有し、抗アレルギー活性、I g E 抗体産生抑制作用を有する化合物が記載されている。しかしこれ  
10 らの化合物においては、3つの芳香環を同時に有する基本骨格を有するものではなく、本発明の化合物とは異なっている。

国際出願 W O 9 5 / 3 2 9 4 3、文献ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J. Med. Chem) 40 巻、4 号 3 9 5 項 - 4 0 7 項 (1 9 9 7 年) にはナフタレン骨格とアントラニル酸骨格とを有し、抗アレルギー活性および I g E 抗体産生抑制作用を有する化合物が記載されている。また、国際出願 W O 9 7 / 1 9 9 1 0 にはベンゼン骨格とアントラニル酸骨格とを有し、抗アレルギー活性および I g E 抗体産生抑制作用を有する化合物が記載されている。しかしながら、これらの化合物においてはベンゼン骨格あ  
15 るいはナフタレン骨格の側鎖に相当する置換基がアルコキシ基、アルケニルオキシ基もしくはアラルキルオキシ基に特定されており、本発明の化合物とは異なったものである。またこのような特定の置換基を有する化合物に、抗アレルギー活性および I g E 抗体産生抑制作用があることについてのみ記載されているにすぎない。

25 国際出願 W O 9 5 / 2 5 7 2 3 号明細書には、ピリジン環骨格とアントラニル酸骨格とを有し、抗菌活性を有する化合物が記載されている。また、この明細書には更にピリジン環の置換基として、置

換されてもよいフェニルオキシ基もしくはフェニルチオ基が含まれると記載されている。しかしながら、その置換基については何の詳しい言及もされていない。本発明の化合物においては、たとえばピリジン環が必ずフェニルオキシ基、フェニルチオ基、フェニルスル

5    フォニル基、フェニルスルフィニル基、フェニルカルボニル基、フェニルメチル基、ナフチルオキシ基、ナフチルチオ基、ナフチルスルフォニル基、ナフチルスルフィニル基、ナフチルカルボニル基、またはナフチルメチル基で置換されており、さらにこのフェニル基

10    またはナフチル基が母核であると同時にさらにヘテロ原子を含んでもよいアルコキシ基やアリールオキシ基等で置換されることが必須であるため、該公報記載の化合物とは異なっている。また、該公報には I g E 抗体産生抑制作用については何の言及もなされていない。

一方、強力な細胞毒性作用を有する新規な化合物を創製することは

15    は優れた制癌剤の開発において大変重要である。一般に化合物の制癌活性と制癌スペクトルはその化学構造に大きく依存しているため、既知のものとは異なる新規な構造を有する細胞毒性化合物から、現在実用に供せられている制癌剤より優れた特徴を有する制癌剤が開発される可能性は極めて大きい。

20    ベンゼン骨格またはアリール骨格を有する低分子化合物において細胞毒性活性を有するものとしては、例えば置換フェニルスルホニル誘導体（特開平 5 - 9 1 7 0 号公報）、2-アリールキノリノール誘導体（特開平 7 - 3 3 7 4 3 号公報）、ベンゾイルアセチレン誘導体（特開平 7 - 9 7 3 5 0 号公報）が知られている。

25    しかしながらベンゼン骨格もしくはアリール骨格を有し、かつアントラニル酸骨格を有する化合物に、細胞毒性活性もしくは制癌活性があるということはまったく知られていない。

そこで、本発明の目的は、臨床応用可能な癌の治療剤、更にアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤となり得る新規化合物を提供することである。

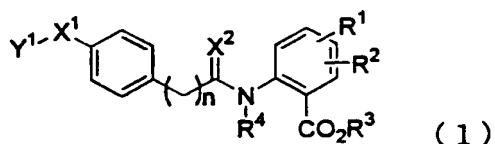
## 5 発明の開示

そこで本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、下記 1 から 16 を見出し本発明を完成するに至った。

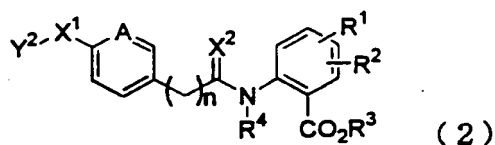
以下、置換基等を表す原子団の記載について、結合様式が不明確と思われるものについては結合の方向を示す「-」を記載するが、

10 結合様式が明らかものについては記載を省略する場合がある。

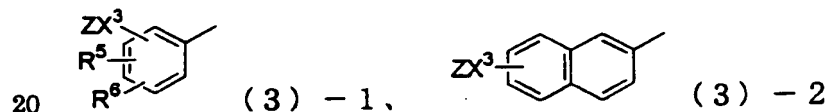
1. 下記式 (1) もしくは下記式 (2) で表わされるアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。



15



《式中、Y¹は下記式 (3) - 1、または (3) - 2 を表わす。



20

{ 式中、Z は、

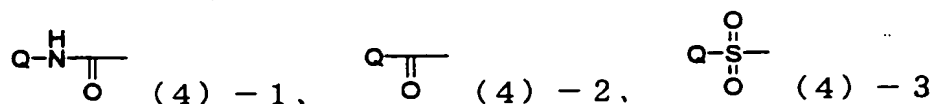
一つ以上の -NR¹⁰R¹¹、-COOR¹²、-(C=O)NR¹³R¹⁴、-(C=O)R¹⁵もしくはOR¹⁶で置換されている直鎖状、分岐状もしくは

は環状の飽和、不飽和もしくは芳香族の C 1 ~ C 1 2 炭化水素基  
 [ここで C 1 ~ C 1 2 炭化水素基は更に置換基 L (ここで L は、C  
 1 ~ C 6 のアルキル基、ハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>、または-CNを  
 表わす。) で置換されていてもよい。]

- 5 環内に -NR<sup>17</sup>-, -O-, または -S- を一つまたは複数個有  
 し、かつ環内に一つ以上の -C(=O)- を含んでいてもよい飽和の  
 3 ~ 8 員環もしくはこれら 3 ~ 8 員環で置換されてもよい C 1 ~ C  
 4 の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合  
 を 1 ~ 2 個有する不飽和炭化水素基、または酸素、窒素、硫黄原子  
 10 から選ばれるヘテロ原子の一つ以上を環内に含む単環式もしくは二  
 環式の芳香環 (ここで芳香環は置換基 L で置換されていてもよ  
 い。) で置換されている C 5 ~ C 1 0 の直鎖状もしくは分岐状  
 の飽和もしくは不飽和炭化水素基  
 を表わす。

- 15 ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup> は、それ  
 ぞれ独立に、水素原子、置換されていてもよい直鎖状もしくは分岐  
 状の C 1 ~ C 6 のアルキル基、置換されていてもよい C 7 ~ C 1 1  
 のアラルキル基、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 0 のアリアル基  
 (この場合置換基は、ハロゲン原子、-OH、C 1 ~ C 4 アルコシ  
 20 キ基、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-COOR<sup>18</sup>である。)、下記式  
 (4) - 1、(4) - 2、(4) - 3 より選ばれる基を表わす。R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>14</sup>は、それぞれ一緒になって 3 ~ 1 2 員  
 環を形成しかつ環内に一つ以上の -O-, -S-, -NR<sup>18</sup>- もし  
 くは -C(=O)- を含んでいてもよいものとする。

25





[式中Qは、置換されていてもよいC 1～C 1 0のアルキル基、置換されていてもよいC 2～C 6のアルケニル基、置換されていてもよいC 1～C 6のアルコキシ基、置換されていてもよいC 7～C 1 1のアラルキル基、置換されていてもよいC 7～C 1 1のアラルキルオキシ基（この場合置換基は、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR^{19}$ 、またはフェノキシ基を表わす。）、ジメチルアミノ基、モルフォリノ基、または酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つ以上有していてもよい単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素基を表わす。

[ここで、ヘテロ原子を一つ以上有していてもよい単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素基が選ばれる場合は、環の任意の場所で一つもしくは複数個、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、直鎖もしくは分岐状のC 1～C 6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状のC 1～C 6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。）、直鎖もしくは分岐状のC 1～C 6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状のC 1～C 6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状のC 1～C 6のアシル基、直鎖もしくは分岐状のC 1～C 6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基で置換されていてもよい。]

ここで、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ は、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 4のアルキル基を表わす。]

$R^{18}$ は、水素原子、またはC 1～C 4のアルキル基を表わす。

$X^3$ は、 $-(C=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $SO_2$ 、 $-NR^{21}-$ 、 $^*-NR^{21}(C=O)$ または $^*-(C=O)NR^{21}$ を表わす。

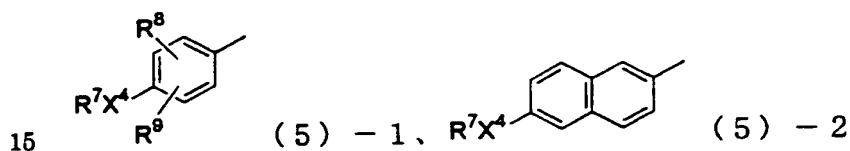
(結合を示す「\*」は式(3)-1もしくは式(3)-2中のベンゼン環もしくはナフタレン環にそれぞれ結合する。)

$R^{21}$ は、水素原子、またはハロゲンで置換されてもよいC1~C4の炭化水素基を表わす。

- 5  $R^5$ 、 $R^6$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHR}^{22}$ 、またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1~C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表わす。

- 10  $R^{22}$ は、水素原子またはハロゲン原子で置換されてもよいC1~C3の炭化水素基を表わす。]

$Y^2$ は式(3)-1、式(3)-2、下記式(5)-1、または下記式(5)-2を表す。



- く式中、 $R^7$ は、水素原子、または置換されていてもよい、直鎖状、分岐状、もしくは脂環状の、飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1~2個有する不飽和のC1~C12の炭化水素基[この場合置換基は、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、置換されていてもよいフェニル基(この場合置換基は、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、もしくはC1~C4の炭化水素基を表わす。)、または置換されていてもよい5~8員環のシクロアルキル基(この場合置換基は、ハロゲン原子もしくはC1~C4の炭化水素基を表わす。)]を表わす。]

- 25  $X^4$ は、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{S}=\text{O})-$ 、 $-(\text{O}=\text{S}=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{23}-$ 、 $*-\text{NR}^{23}\text{CO}$ または $*-\text{CONR}^{23}$ (ここで、

$R^{23}$ は水素原子もしくはハロゲン原子で置換されてもよいC1～C4の炭化水素基を表わす。この場合、「\*」は式(5)-1もしくは式(5)-2のベンゼン環もしくはナフタレン環に結合することを表わす。)を表す。ここで、 $X^4$ が $-(C=O)-$ 、 $-(S=O)-$ 、  
 5  $-(O=S=O)-$ または $*-NR^{23}(C=O)-$ の場合、 $R^7$ は水素原子ではない。

$R^8$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NH(C=O)R^{24}$ 、 $-(C=O)NHR^{24}$ 、またはハロゲン原子で置換されてもよい直鎖状もしくは分岐  
 10 状の飽和もしくは不飽和のC1～C4の炭化水素基(ここで、 $R^{24}$ は水素原子、またはハロゲン原子で置換されてもよいC1～C3の炭化水素基を表わす。)を表わす。>

$X^1$ は、 $-(C=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-(O=S=O)-$ 、または $-CH_2-$ を表わす。

15  $X^2$ は、OまたはSを表わす。

$R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-NH(C=O)R^{25}$ 、 $-(C=O)NHR^{25}$ 、またはハロゲン原子で置換されてもよいC1～C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表わす。

20  $R^{25}$ は、水素原子、またはハロゲン原子で置換されてもよいC1～C3の炭化水素基を表わす。

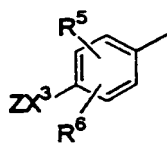
$R^3$ 、 $R^4$ は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C4の炭化水素基を表わす。

Aは、N、 $N \rightarrow O$ 、または $N^+-CH_3$ を表わす。

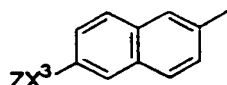
25 nは、0～3の整数である。》

2.  $Y^2$ が、式(3)-1または式(3)-2であるアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

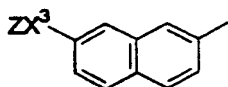
3. 式(1)のみで表わされるアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
4. 式(2)のみで表わされ、かつ式(2)において $Y^2$ が式(3) - 1もしくは式(3) - 2であるアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
5. 式(2)のみで表わされ、かつ式(2)において $Y^2$ が式(5) - 1もしくは式(5) - 2で表されるアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
6. 式(1)において、 $Y^1$ が下記式(9) - 1、(9) - 2、  
10 または(9) - 3で表されるアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。



(9) - 1、



(9) - 2、



(9) - 3

15

〈式中、Z、 $X^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の定義は式(3) - 1または式(3) - 2に同じである。〉

7. 式(2)において、 $Y^2$ が、式(5) - 1、式(5) - 2、  
20 式(9) - 1、式(9) - 2、または式(9) - 3で表わされるアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
8. 式(1)もしくは式(2)において、Zが、一つ以上の-N $R^{10}R^{11}$ 、-COOR $^{12}$ 、-(C=O)NR $^{13}R^{14}$ 、-(C=O)R $^{15}$ もしくは  
25 くは-OR $^{16}$ で置換されている直鎖状、分岐状もしくは環状の飽和、

不飽和もしくは芳香族のC1～C12炭化水素基〔ここでC1～C12炭化水素基は更に置換基L（ここでLは、C1～6のアルキル基、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、または $-\text{CN}$ を表わす。）で置換されている。〕であるアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

9. 式(1)もしくは式(2)において、Zが、環内に $-\text{NR}^{11}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ を一つまたは複数個有し、かつ環内に一つ以上の $-\text{C}(=\text{O})-$ を含んでいてもよい飽和の3～8員環もしくはこれら3～8員環で置換されてもよいC1～C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1～2個有する不飽和炭化水素基であるアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

10. 式(1)もしくは式(2)において、Zが、酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子の一つ以上を環内に含む単環式もしくは二環式の芳香環（ここで芳香環は置換基Lで置換されている。）で置換されているC5～C10の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和炭化水素基であるアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

11. 前記アントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

12. 細胞毒性活性を有することを特徴とする前記医薬組成物。

13. 前記医薬組成物からなる癌治療剤。

14. IgE抗体産生抑制作用を有することを特徴とする前記医薬組成物。

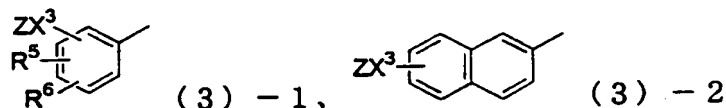
15. 前記医薬組成物からなるアレルギー疾患の予防剤または治療剤。

16. 該アレルギー疾患が、気管支喘息；アレルギー性鼻炎；アレルギー性結膜炎；アトピー性皮膚炎；アナフィラキシーショック；ダニアレルギー；花粉症；食物アレルギー；蕁麻疹；潰瘍性大腸炎；好酸球性胃腸炎；または薬剤性発疹である前記予防剤または治療剤。

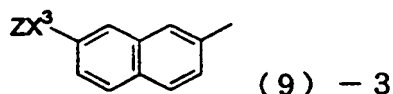
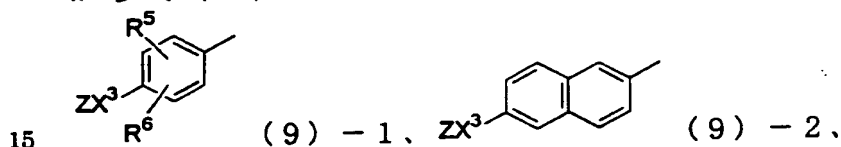
発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明のアントラニル酸誘導体を表す式(1)において、 $Y^1$ は式(3)-1もしくは(3)-2から選ばれる基を表わす。



式中、 $ZX^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ はベンゼン環上あるいはナフタレン環上に一個所づつ置換されていけばよいが、 $ZX^3$ が下記式(9)-1から式(9)-3に表わされる位置にあることが好ましい。



$R^5$ 、 $R^6$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{22}$ 、 $-NH(C=O)R^{22}$ 、 $-(C=O)NHR^{22}$ を表すか、またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1~C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表わすが、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH(C=O)CH_3$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1~C4の直鎖状

もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基である。更に好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ であり、その中でも特に水素原子が好ましい。

- 式(3) - 1 もしくは式(3) - 2 において、Z は一つ以上の
- 5  $NR^{10}R^{11}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-(C=O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-(C=O)R^{15}$ 、  
もしくは $-OR^{16}$ で置換されており、さらに置換基Lで置換されてもよいC1 ~ C12 (ここで、炭素数は構造上とり得るものに限る。)の直鎖状、分岐状もしくは環状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基、あるいは芳香族炭化水素基を表わすか、または環内にNR
- 10  $^{17}$ 、O、またはSを一つまたは複数個有し、かつ環内に一つ以上の $-C(=O)-$ を含んでいてもよい飽和の3 ~ 8員環もしくはこれら3 ~ 8員環で置換されてもよいC1 ~ C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1 ~ 2個有する不飽和炭化水素基、または酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子の
- 15 一つ以上を環内に含む単環式もしくは二環式の芳香環(ここで芳香環は置換基Lで置換されていてもよい。)で置換されているC5 ~ C10の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和炭化水素基を表わす。ここで、ZにおいてC1 ~ C12の炭素数は、主鎖におけるものであり、置換基の炭素数は含まない。
- 20 ZがC1 ~ C12の直鎖状、分岐状もしくは環状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基、あるいは芳香族炭化水素基である場合には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、ヘキシル基、2-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、アリル基、メタリル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキセニルメチル基、1-デカリル
- 25 基、フェニル基、ベンジル基、フェニルプロピル基等が挙げられ、その中でも特にメチル基、エチル基、シクロヘキシル基、シクロペ

ンチルメチル基、ベンジル基、フェニルプロピル基が望ましい。さらにこれら炭化水素基に $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-(C=O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-(C=O)R^{15}$ 、または $-OR^{16}$ が一つ以上置換されている。

- 5 式(3)-1、式(3)-2の定義中、Zが環内に $-NR^{17}-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ を一つまたは複数個有し、かつ環内に一つ以上の $-C(=O)-$ を含んでいてもよい飽和の3~8員環もしくはこれら3~8員環で置換されてもよいC1~C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1~2個有する不飽和炭化水素基を表わす。

- ここでの環内に $-NR^{17}$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ を一つまたは複数個有し、かつ環内に一つ以上の $-C(=O)-$ を含んでいてもよい飽和の3~8員環で置換されていてもよいC1~C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1~2個有する不飽和炭化水素基を表わす場合、環の炭素数はC1~C4の炭素数に含めないものとする。また、環上での主鎖との置換位置は環を形成する任意の炭素上である。ここでの、主鎖とはC1~C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1~2個有する不飽和炭化水素基のことである。

- 20 Zが環内に $-NR^{17}-$ 、O、または $-S-$ を一つまたは複数個有し、かつ環内に一つ以上の $-C(=O)-$ を含んでいてもよい飽和の3~8員環を表わす場合、式(3)-1、式(3)-2で定義したX<sup>3</sup>との置換位置は環を形成する任意の炭素上で置換される。

- 環内に $-NR^{17}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ を有し、かつ環内に一つ以上の $-C(=O)-$ を含んでいてもよい飽和の3~8員環とは、例えば、ピロリジン環、ピペリジン環、ピロリドン環、ピペラジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、テトラヒドロピラン環、テトラ



ヒドロチオフェン環等が挙げられ、その中でもピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環が好まれる。

また、これら 3～8 員環が置換する C 1～C 4 の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を 1～2 個有する不飽和炭化水素基において、直鎖状の基としては、たとえば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、2-プロペニル基、3-ブテニル基、2-プロビニル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基が好まれ、その中でも、メチル基、エチル基がより好ましい。

10 分岐状の基としては、イソプロピル基、t-ブチル基、2-メチルプロピル基等が挙げられる。その中でも、イソプロピル基、t-ブチル基が好まれる。式(3)-1、式(3)-2の定義中、Z が酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子の一つ以上を環内に含む単環式あるいは二環式の芳香環(ここで芳香環は置換基Lで  
15 置換されていてもよい。)で置換されている C 5～C 10 の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和炭化水素基を表わす。

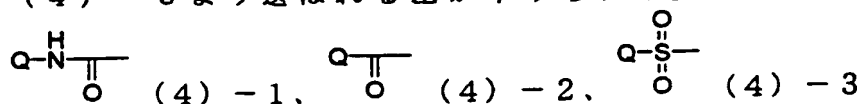
ここでの C 5～C 10 とは置換基を含むすべての炭素数を表わす。

酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子の一つ以上を環内に含む単環式あるいは二環式の芳香環とは、例えば、ピリジン環、フラン環、チオフェン環、キノリン環、ピラゾール環、イミダゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ベンゾフラン環、チアナフタレン環、インドール環、ベンズイミダゾール環等が挙げられる。  
20 中でも、ピリジン環、フラン環、チオフェン環、キノリン環が好まれる。さらにはピリジン環がより好まれる。

25 これらの芳香環で置換される C 5～C 10 の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和炭化水素基には、例えば 4-ビリジルメチル基、3-フラニルメチル基、3-チオフェニルエチル基、2-キ

ノリン-4-イルメチル基、3-ピリジルエチル基等が挙げられ、  
その中でも4-ピリジルメチル基が望ましい。

- また、酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子の一つ以上  
を環内に含む単環式もしくは二環式の芳香環は置換基Lで任意に置  
換されていてもよく、かかる置換基Lとしては、C1～C6アルキ  
ル基、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ から選ばれる基であり、例  
えばメチル基、エチル基、イソブチル基、1-エチルプロピル基、  
クロロ基、ブロモ基、ニトロ基、ニトリル基が挙げられ、その中で  
もメチル基、エチル基、クロロ基が望ましい。
- 10  $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ は、それぞれ独立  
に、水素原子、置換されていてもよいC1～C6直鎖状もしくは分  
岐状のアルキル基、置換されていてもよいC7～C11アラルキル  
基、置換されていてもよいC6～C10アリール基（かかる置換基  
としてはハロゲン原子、OH、C1～C4のアルコシキ基、 $-\text{CN}$   
15  $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOR}^{18}$ である。）、または式(4)-1、式  
(4)-2、式(4)-3より選ばれる基、または $\text{R}^{10}$ と $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{13}$   
と $\text{R}^{14}$ が一緒になって3～12員環を形成しかつ環内に一つ以上の  
 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{18}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ を含んでもよいものを  
表わす。ここで、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ と  
20 して、好ましいものとしては、水素原子、置換されていてもよいC  
1～C6直鎖状もしくは分岐状のアルキル基、置換されていてもよ  
いC7～C11アラルキル基、置換されていてもよいC6～C10  
アリール基（かかる置換基としてはC1～C4のアルコシキ基また  
は $\text{COOR}^{18}$ である。）、または式(4)-1、式(4)-2、式  
25 (4)-3より選ばれる基が挙げられる。



これらの基が水素原子、置換されていてもよいC1～C6直鎖状もしくは分岐状のアルキル基、置換されていてもよいC7～C11アラルキル基、置換されていてもよいC6～C10アリアル基を表わす場合には、例えば水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ベンジル基、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、その中でもメチル基、エチル基、ベンジル基、フェニル基が望ましい。またこれらの基はハロゲン原子、-OH、C1～C4のアルキル基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-COOR<sup>18</sup>で置換されてもよく、例えば置換基としては、-Cl、-OH、エトキシ基、-CN、-COOHが望ましい。

また、R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>とR<sup>14</sup>が一緒になって3～12員環を形成する場合には、環内にO、SあるいはNR<sup>18</sup>を含んでいてもよい。具体的には、例えばピロリジン環、ピペリジン環、ピロリドン環、ピペラジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環等が挙げられ、その中でもピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルフォリン環が好ましい。また環として例えばピペラジン環が選ばれた場合には、更に環の窒素上がC1～C4低級アルキル基つまりR<sup>18</sup>で置換されてもよく、その場合置換基としては特にメチル基、イソプロピル基が好ましい。

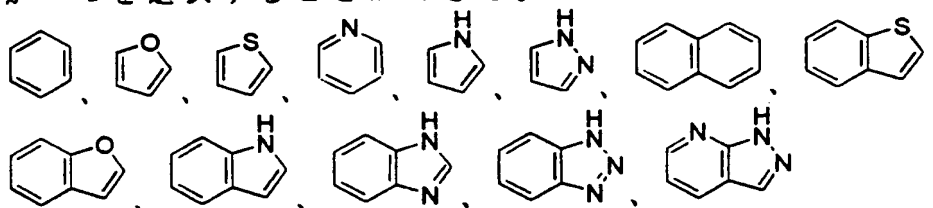
また、式(3)-1もしくは式(3)-2において、X<sup>3</sup>は-(C=O)-、-O-、-S-、-(S=O)-、-(O=S=O)-、-NR<sup>21</sup>、\*-NR<sup>21</sup>(C=O)-、\*-(C=O)NR<sup>21</sup>を表す(結合を示す「\*-」はベンゼン環もしくはナフタレン環に結合することを表わす。)。この場合例えば-(C=O)-、-O-、-S-、-N(CH<sub>3</sub>)(C=O)-、あるいは-(C=O)NCH<sub>3</sub>が挙げられ、その中でも特に-O-、-S-が望ましい。

式(4)-1、式(4)-2、式(4)-3において、Qは置換

5 されているいC 2 ~ C 1 0 アルキル基、置換されているいC 1 ~ C 6 アルケニル基、置換されているいC 1 ~ C 6 アルコキシ基、置換されているいC 7 ~ C 1 1 アラルキル基、置換されているいC 7 ~ C 1 1 アラルキルオキシ基、ジメチルアミノ基、モルフォリノ基かもしくはは酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つあるいは複数個環状に含んでもよい単環式あるいは二環式芳香族炭化水素基を表わす。

Q が置換されているいC 1 ~ C 1 0 アルキル基、置換されているいC 1 ~ C 6 アルケニル基、置換されているいC 1 ~ C 6 アルコキシ基、置換されているいC 7 ~ C 1 1 アラルキル基、置換されているいC 7 ~ C 1 1 アラルキルオキシ基を表わす場合には、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ヘプチル基、メトキシ基、アリル基、ベンジル基、フェニルプロピル基、ベンジルオキシ基等が挙げられる。またこれらの基はハロゲン原子、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-COOR<sup>19</sup>、フェノキシ基で置換されてよい。具体的には、クロロ基、-OH、-COOH、フェノキシ基で置換されるのが望ましい。

Q が酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つもしくはは複数個を環内に含んでもよい単環式もしくはは二環式芳香族炭化水素基を表す場合、その基は以下式(10)に記載されたいずれか一つを選択することができる。



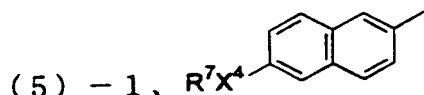
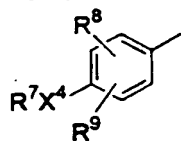
(10)

25 これらの基は任意の可能な位置でQとして式(4)-1、式(4)-2、式(4)-3中のアミド基、カルボキシル基あるいは

スルフォニル基に結合し、さらに余った任意の位置で以下の基でさらに置換されてもよい。すなわち一つあるいは複数個それぞれ独立に、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、直鎖または分岐状の $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルキル基、直鎖または分岐状の $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルコキシ基（この場合、置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合で介してもよい。）、直鎖または分岐状の $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルキルチオ基、直鎖または分岐状の $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルキルスルホニル基、直鎖または分岐状の $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アシル基、直鎖または分岐状の $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてよいフェノキシ基で置換されてよい。  
 ここで $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ は水素原子もしくは $\text{C}1 \sim \text{C}4$ 低級アルキル基を表わす。

具体的な置換基として例えば、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{O}=\text{S}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{OPh}$ などがより好ましい例としてあげられる。

前記式(2)において、 $\text{Y}^2$ は式(3)-1、式(3)-2、式(5)-1もしくは式(5)-2を表わす。式(3)-1もしくは式(3)-2で表わされた基のうち好ましいものは先に述べた通り、式(9)-1、(9)-2もしくは式(9)-3である。



(5)-1,  $\text{R}^7\text{X}^4$  (5)-2

式(5)-1もしくは式(5)-2において、 $\text{R}^7$ は、水素原子、または置換されていてもよい、直鎖状、分岐状、もしくは脂環状の、飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1~2

個有する不飽和のC 1 ~ C 1 2の炭化水素基 [この場合置換基は、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、置換されていてもよいフェニル基 (この場合置換基は、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、もしくはC 1 ~ C 4の炭化水素基を表わす。)、または置換されて

5 いてもよい5 ~ 8員環のシクロアルキル基 (この場合置換基は、ハロゲン原子もしくはC 1 ~ C 4の炭化水素基を表わす。)を表わす。]を表わす。

またこれらの基は置換基を含めたすべての炭素数がC 1 ~ C 1 2の範囲内である基である。ここでの環状の飽和もしくは二重結合な

10 いし三重結合を1 ~ 2個有する不飽和炭化水素基には、ベンゼン環、ヘテロ芳香環等の芳香環は含まれず、環は直接、式(5) - 1もしくは式(5) - 2中における $X^4$ と結合している。すなわち、ここでの環状とは脂環状である。言い換えれば、これらの環は環内に酸素、硫黄、窒素原子、カルボニル基を含まない環であり、好ましい

15 例としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロオクタン環、シクロヘプタン環、シクロドデカン環、ノルボルネン環、シクロヘキセン環等が挙げられる。その中でも、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロオクタン環、シクロドデカン環がより好ましい。

20 直鎖状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1 ~ 2個有する不飽和炭化水素基としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ヘキシル基、 $n$ -オクチル基、 $n$ -ドデシル基、2-プロペニル基、3-ブテニル基、4-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、3-ノネニル基、2, 4-ヘキサジエニル基、2-プロ

25 ビニル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ヘキシル基、2-プロペニル基、3-ブテニル基、4-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、2, 4-ヘ

キサジエニル基、2-プロピニル基である。

分岐状の飽和もしくは不飽和炭化水素基としては、イソプロピル基、i-ブチル基、エチルプロピル基、エチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2-エチルブチル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、2, 4, 4-トリメチルペンチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチル-1-(2-メチルプロピル)ブチル基、2-メチル-1-(メチルエチル)プロピル基、3-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-ビニル-2-プロペニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、1-アリル-3-ブテニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-プロピル-2-プロペニル基、1-エチル-2-プロピニル基等が挙げられる。その中でも、対称型の基が好まれる。さらには、エチルプロピル基、2-エチルブチル基が特に好まれる。

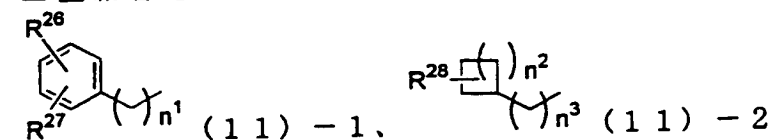
R'の置換基としては、ハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>、-CN、置換もしくは無置換のフェニル基（かかる置換基としてはハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C1~C4の炭化水素基よりなる群より選択される）、置換もしくは無置換の5~8員環のシクロアルキル基（かかる置換基としてはハロゲン原子、C1~C4の炭化水素基より選択される）が挙げられる。

R'の置換基において、置換もしくは無置換のフェニル基（かかる置換基としてはハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C1~C4の炭化水素基よりなる群より選択される）としては、フェニル基、m-フルオロフェニル基、p-クロロフェニル基、m-ヨードフェニル基、p-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、p-ニトロフェニル基、m-ニトロフェニル基、p-メチルチオフェニル基、o-シアノフェニル基、p-シアノフェニル基、m-トリフルオロメチルフェニル基、p

ーメチルフェニル基、p-イソプロピルフェニル基、p-tert-ブチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基等が挙げられる。

R'の置換基である5～8員環のシクロアルキル基はハロゲン原子あるいはC1～C4の炭化水素基で置換されて良く、さらにC1～C4の炭化水素基の例としては、メチル基、エチル基が好まれる。すなわち置換されていてもよい5～8員環のシクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、2-クロロシクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、2-エチルシクロヘキシル基、3-メチルシクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、4-(i-プロピル)シクロヘキシル基、2,6-ジメチルシクロヘキシル基、3,5-ジメチルシクロヘキシル基等が挙げられる。

好ましいR'としては、水素原子、直鎖状、分岐状のハロゲン原子で置換されてもよいC1～C12の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1～2個有する不飽和炭化水素基、または下記式

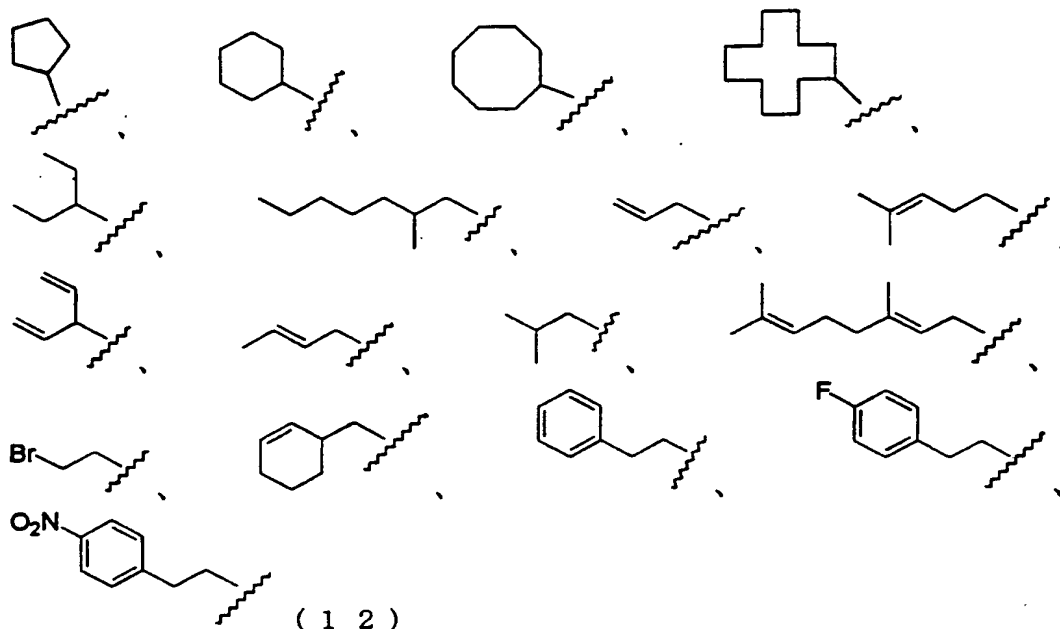


{式中、 $n^1$ は1～3の整数を表わし、 $n^2$ は0～3の整数を表わし、また $n^3$ は0～9の整数( $n^3$ が0の場合)もしくは2～5の整数( $n^3$ が1～3の整数の場合)を表わし、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、C1～C4の炭化水素基を表わし、 $R^{28}$ は水素原子、C1～C4炭化水素基を表わす。}で表わされる基が好まれる。(さらに $R^{26}$ 、 $R^{27}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $\text{NO}_2$ がより好まれる。)

さらに、特に好まれるR'としては水素原子、または下記式(12)



22



5

(12)

で表わされるいずれか一つの基が特に好まれる。

式(5)-1もしくは式(5)-2において、 $X^4$ としては $-(C=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-(O=S=O)-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $*-NR^{23}(C=O)-$ または $*-(C=O)NR^{23}$ (結合を示す

- 10 「 $-$ 」は $R^8$ 、 $R^9$ を有するベンゼン環もしくはナフタレン環に結合することを表わし、 $R^{23}$ は水素原子、またはハロゲン原子で置換されてもよいC1~C4炭化水素基を表わす。また、 $X^4$ が $-(C=O)-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-(O=S=O)-$ 、 $*-NR^{23}(C=O)-$ の場合、 $R^7$ は水素原子ではない。)が挙げれる。 $X^4$ としては $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-(O=S=O)-$ が好ましく、 $-O-$ 、 $-S-$ が
- 15 より好ましく、特に $-O-$ が好ましい。

$R^{23}$ において、水素原子、メチル基、エチル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

- 式(5)-1もしくは式(5)-2において $R^8$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NH(C=O)R^{24}$ 、 $-(C=O)NHR^{24}$ 、またはハロゲン
- 20 原子で置換されてもよい直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽

和の C 1 ~ C 4 の炭化水素基 (R<sup>24</sup>は、水素原子、またはハロゲン原子で置換されてもよい C 1 ~ C 3 の炭化水素基で表わされる。) で表わされる。好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH(C=O)CH<sub>3</sub>、-(C=O)NH

5 CH<sub>3</sub>、ハロゲン原子で置換されてもよい直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の C 1 ~ C 4 の炭化水素基である。更に好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OH、エチル基、イソプロピル基、 $\alpha$ -ブチル基、アリル基、トリフルオロメチル基であり、更に好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、-C

10 H<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OH、トリフルオロメチル基であり、その中でも特に水素原子が好ましい。

R<sup>24</sup>におけるハロゲンで置換されてもよい C 1 ~ C 3 の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。その中でも、メチル基、ト

15 リフルオロメチル基が好まれる。

式 (1) もしくは式 (2) において、X<sup>1</sup>は-(C=O)-、-O-、-S-、-(S=O)-、-(O=S=O)-、または-CH<sub>2</sub>-を表わすが、好ましくは、-O-、-S-、-(S=O)-、-(O=S=O)-であり、特に好ましくは、-O-、-S-である。

20 式 (1) もしくは式 (2) において、X<sup>2</sup>はOまたはSを表わすが、好ましくはOである。

式 (1) もしくは式 (2) において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-OR<sup>25</sup>、-NH(C=O)R<sup>25</sup>、-(C=O)NHR<sup>25</sup>、またはハロゲン

25 原子で置換されていてもよい C 1 ~ C 4 の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表わす。これらの具体的な基としては、水素原子、クロロ基、ブロモ基、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、

—CN、メトキシ基、エトキシ基、クロロメトキシ基、ブトキシ基、アセチルアミド基、プロピオニルアミド基、メチルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、メチル基、プロモエチル基、アリル基、クロロプロペニル基等が挙げられ、好ましくは、水素原子、  
5 ハロゲン原子（特にクロロ基）、—OH、—NO<sub>2</sub>、—CO<sub>2</sub>H、—CN、メトキシ基、クロロメトキシ基、アセチルアミド基、メチルアミノカルボニル基、メチル基である。

式（１）もしくは式（２）において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、それぞれ独立に、水素原子、またはC 1～C 4の炭化水素基を表わす。これらの  
10 具体的な基としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が挙げられるが、好ましくは、水素原子、メチル基である。

式（１）もしくは式（２）において、nは0ないし3の整数を表わすが、好ましくは0または1である。

15 式（２）において、Aは、N、N→O、N<sup>+</sup>—CH<sub>3</sub>を表わすが、好ましくはNまたはN→Oであり、更に好ましくはNである。

本発明のアントラニル酸誘導体またはその医学上許容される塩は、必要に応じて溶媒和物に変換することができる。そこで用いられる溶媒は、水、メタノール、エタノール、（n—、i—）プロピルアルコール、（n—、t—）ブタノール、アセトニトリル、アセトン、  
20 メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、t—ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMSO、DMF等であり、好ましくは、水、メタノール、エタノール、（n—、i—）プロピルアルコール、アセトニトリルを挙げることがで  
25 きる。

式（１）もしくは式（２）において、分子内にCO<sub>2</sub>Hを含む場合、本発明のアントラニル酸誘導体は必要に応じて非毒性カチオン

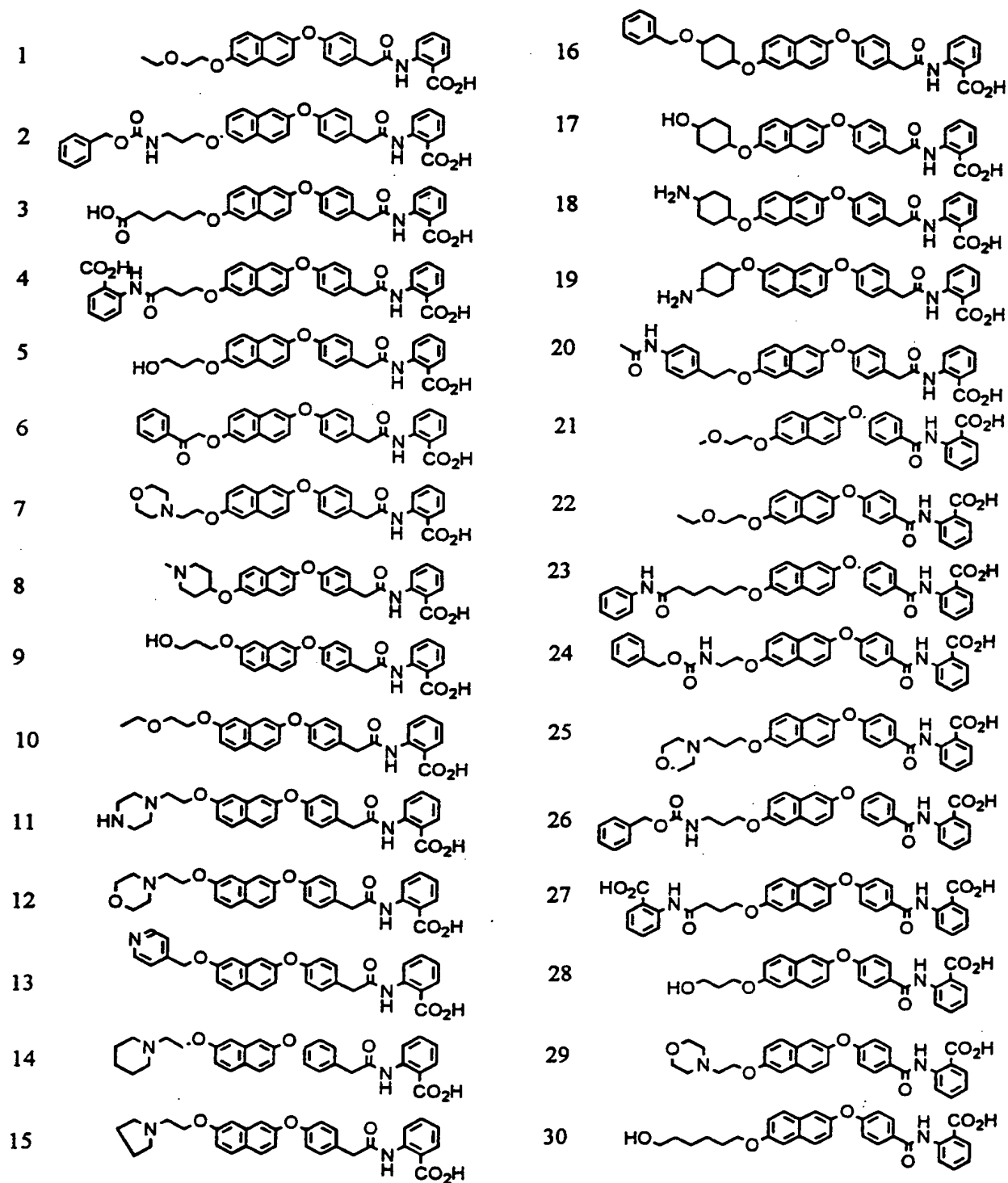
塩またはその溶媒和物に変換することができる。かかる塩としては、  
Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>等のアルカリ金属イオン。Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>等のアルカリ土類金属イオン、Al<sup>3+</sup>、Zn<sup>2+</sup>等の金属イオン、あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、  
5 ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン  
(lysine)、コリン、エタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも、Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、リシン (lysine)、コリン、N, N-ジメチルエタノールアミン、N-  
10 メチルグルカミンが好ましい。またこれら塩の溶媒和物の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、(n-, i-) プロピルアルコール、(n-, t-) ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF、D  
15 MSO等を挙げることができる。特に水、メタノール、エタノール、(n-, i-) プロピルアルコール、アセトニトリルを好ましいものとして挙げることができる。

式(1)もしくは式(2)において、分子内に一級、二級、または三級アミンを含む場合、本発明のアントラニル酸誘導体は必要に応じて酸付加塩またはその溶媒和物に変換することができる。そのような酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの鉱酸、もしくは酢酸、安息香酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。なかでも、塩酸、硫酸、酢酸、  
20 フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸が好ましい。またこれら塩の溶媒和物の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、(n-, i-) プロピルアルコール、(n-, t-) ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、

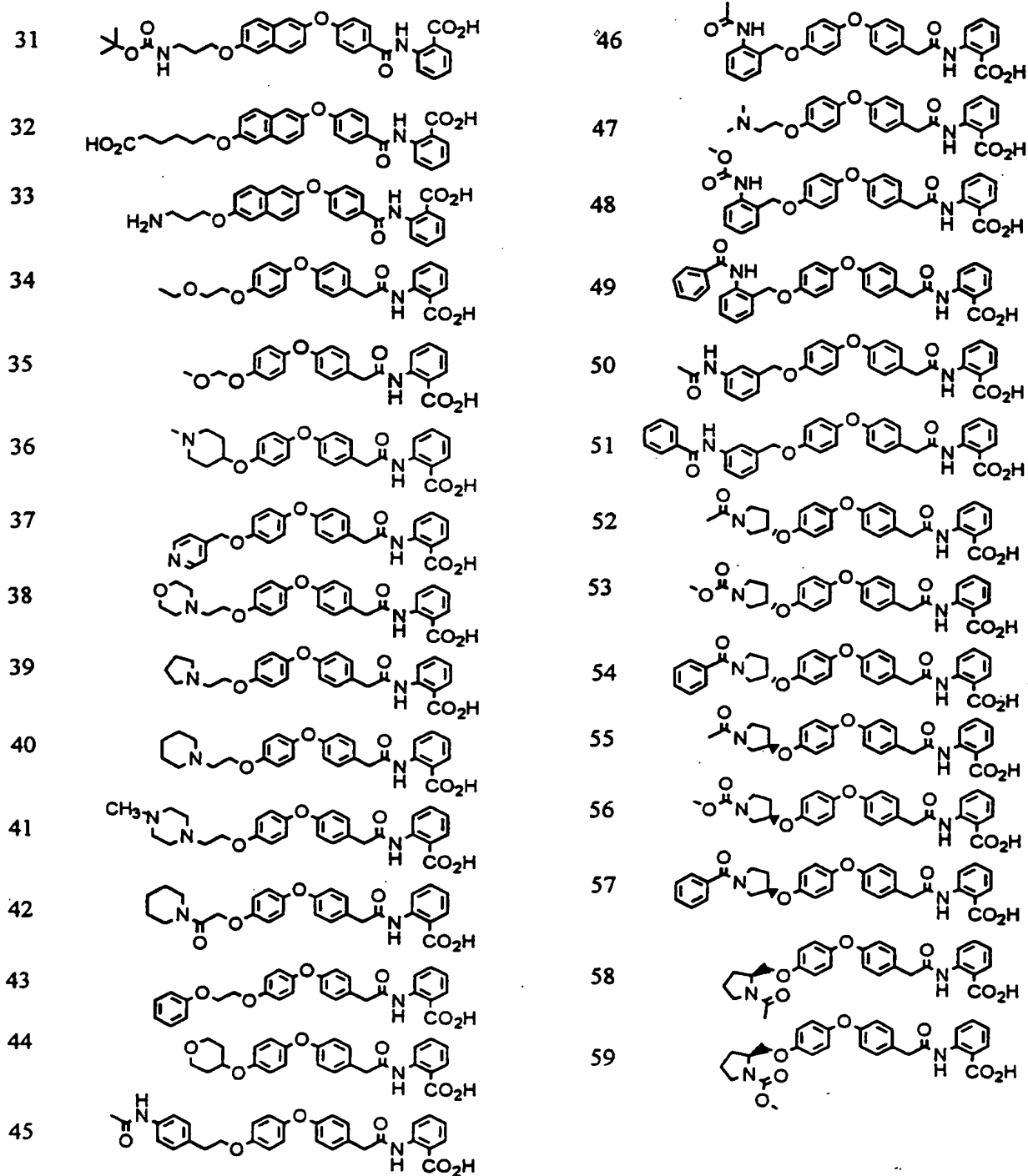
クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSO等を挙げることができ、好ましくは、水、メタノール、エタノール、(*n*-、*i*-)プロピルアルコール、アセトニトリルである。

- 5 本発明の式(1)もしくは式(2)で表わされる化合物としては、具体的には、表1から43に記載された化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を好ましいものとして挙げることができる。

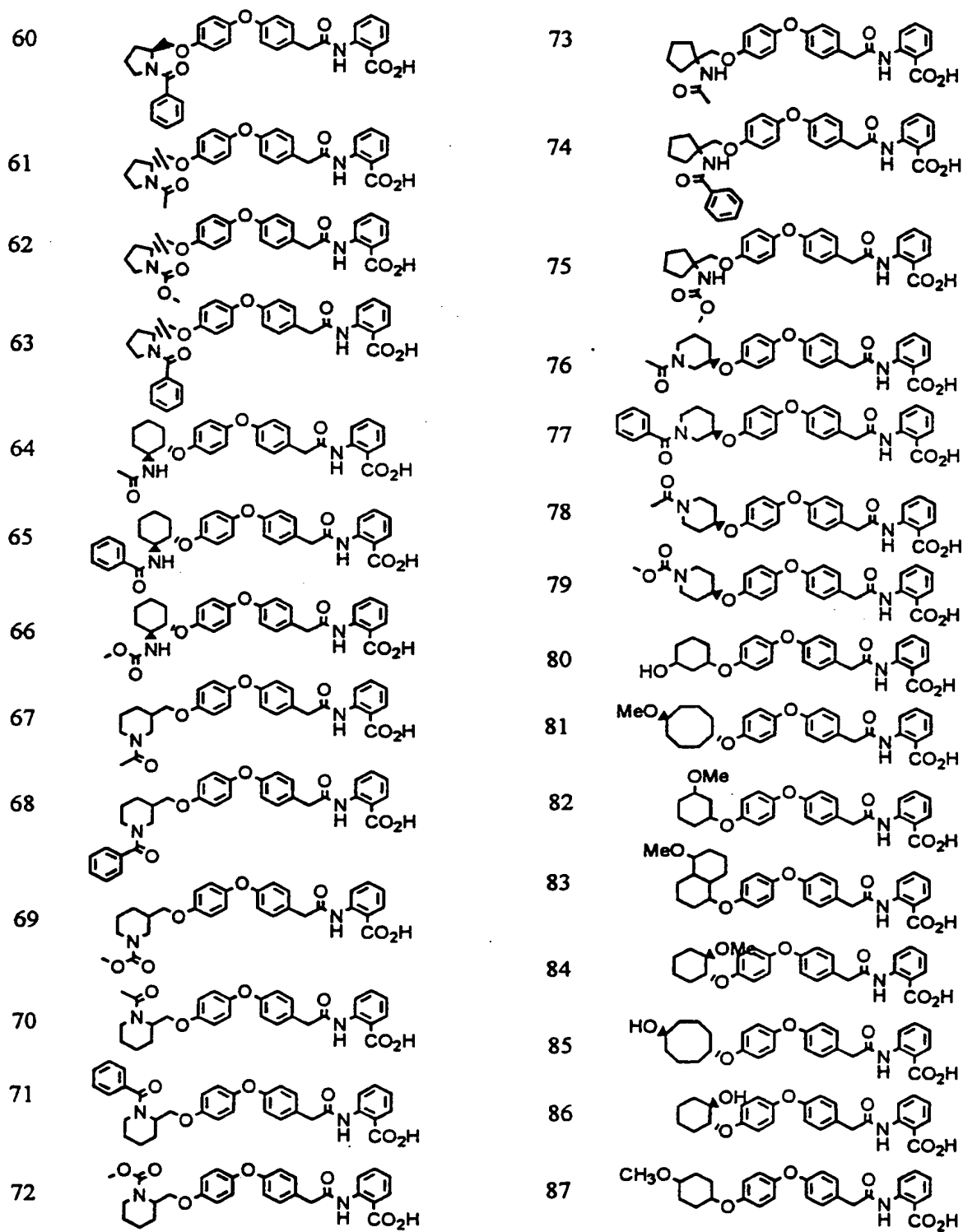
【表 1】



【表 2】

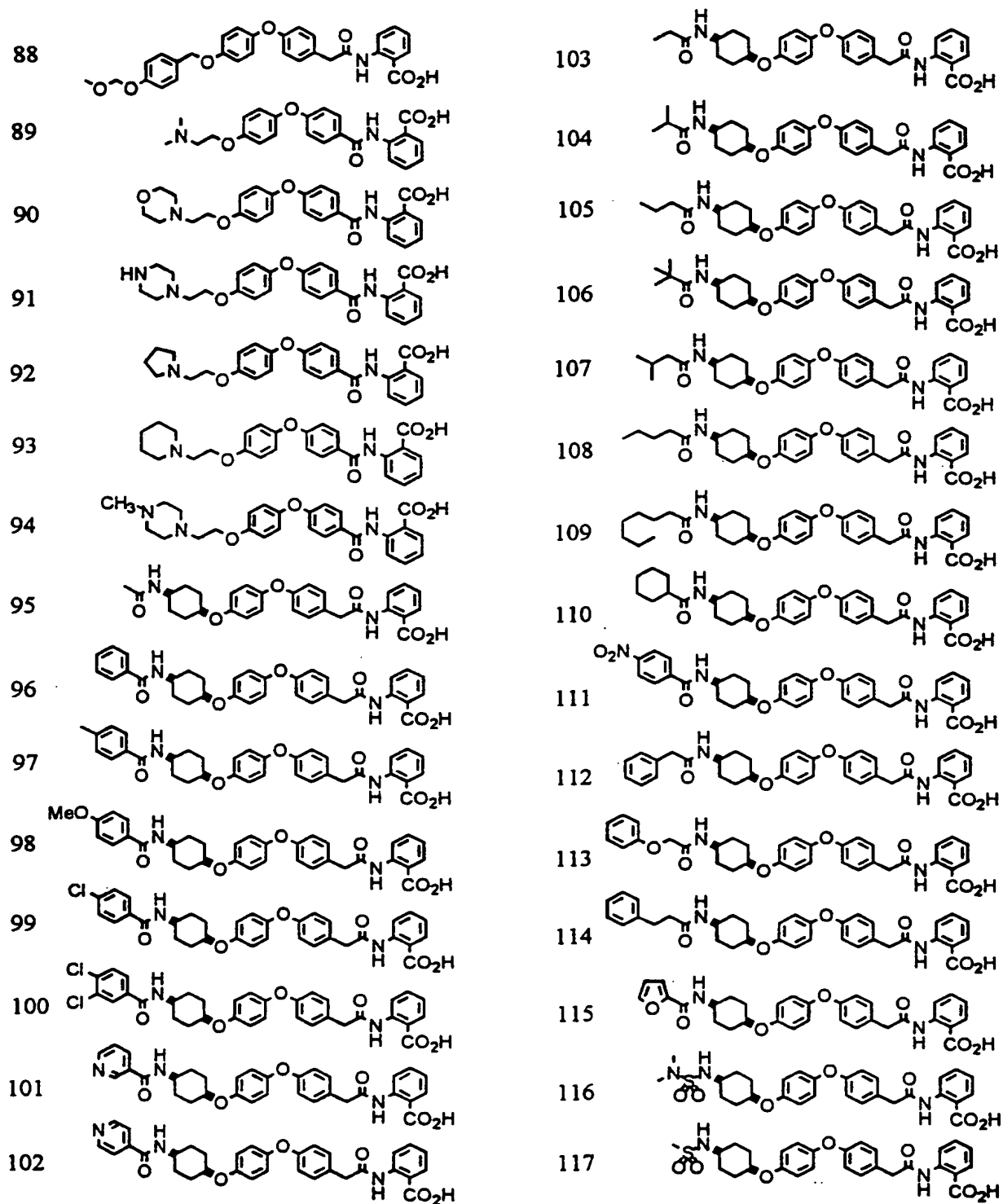


【表 3】

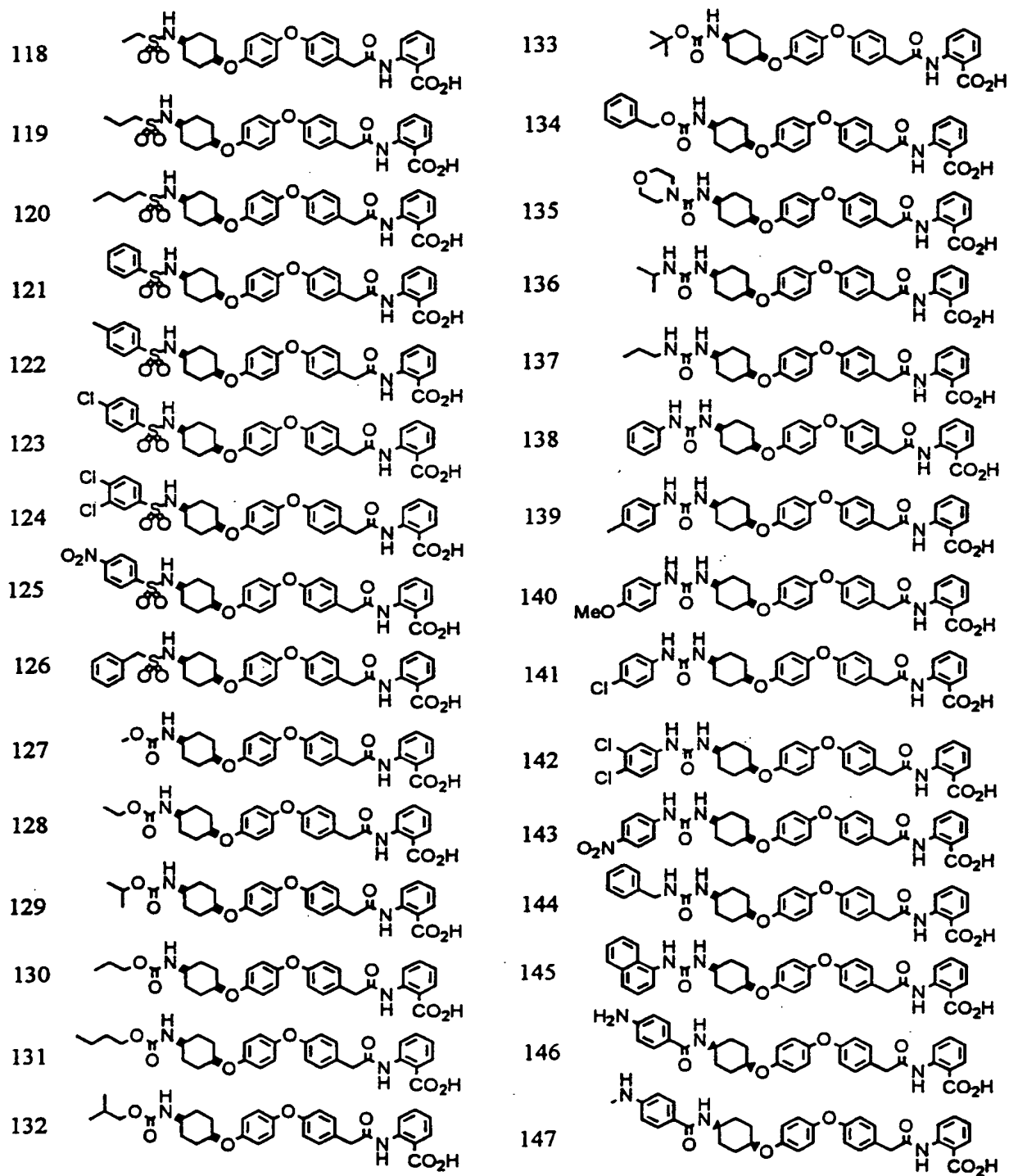




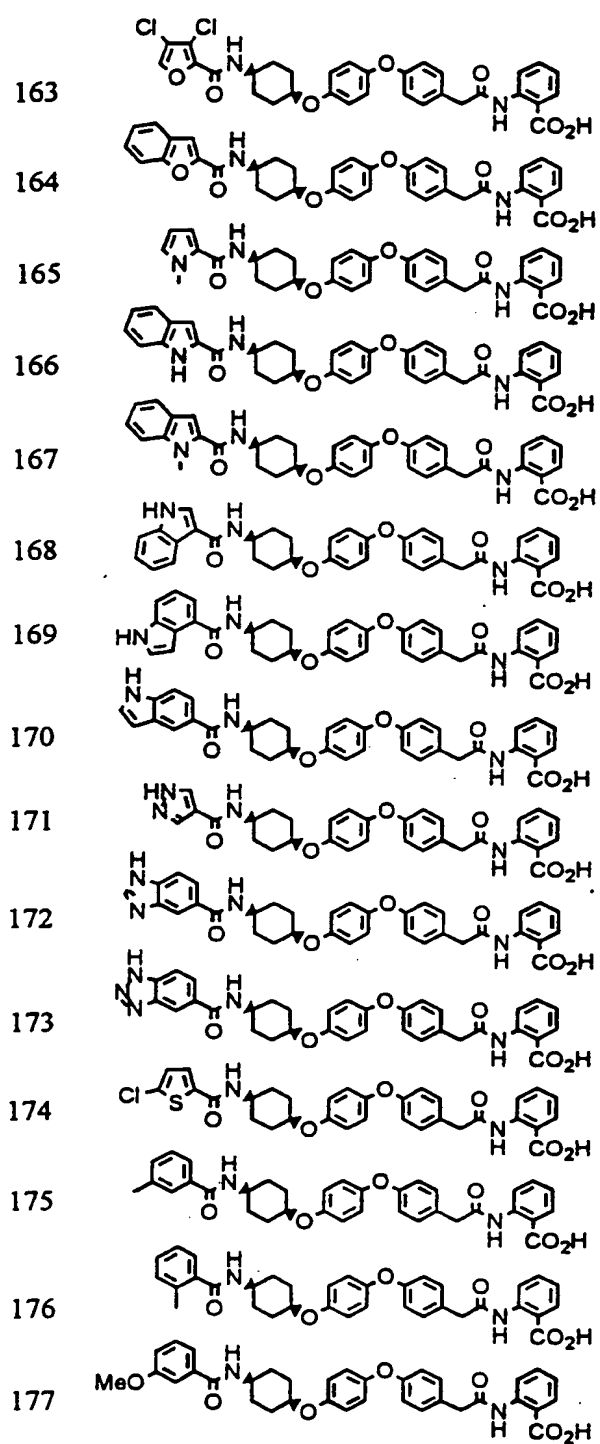
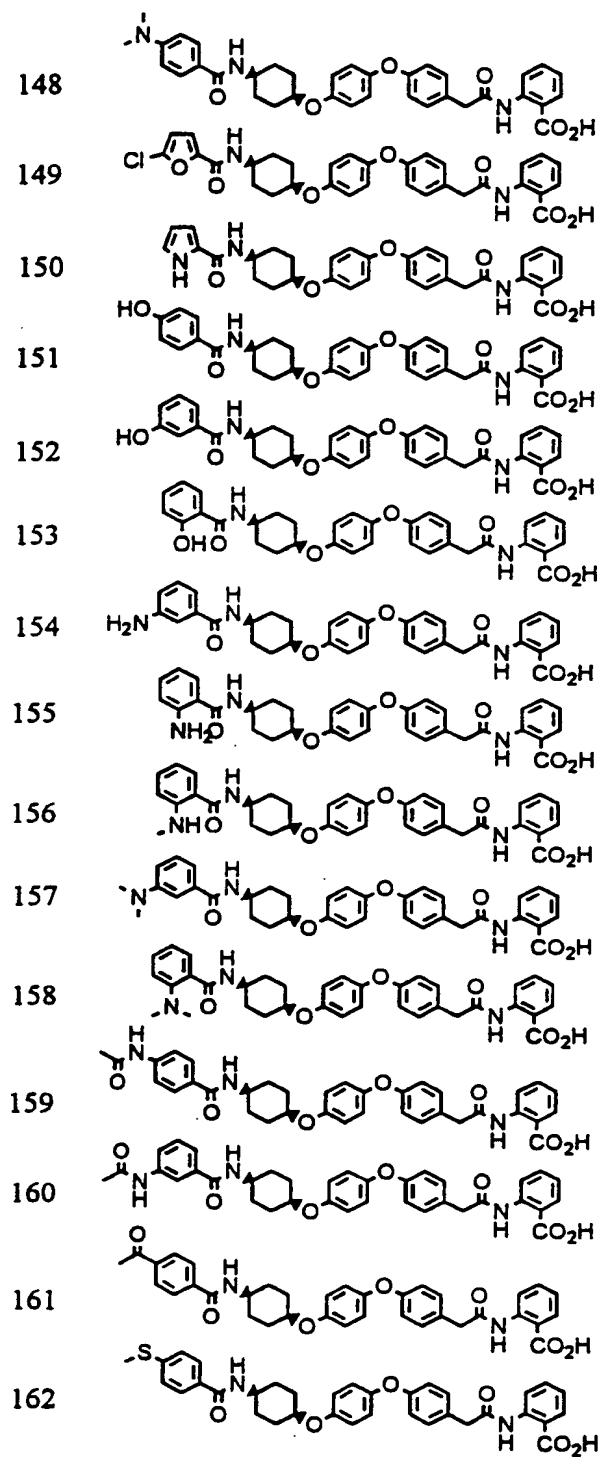
【表 4】



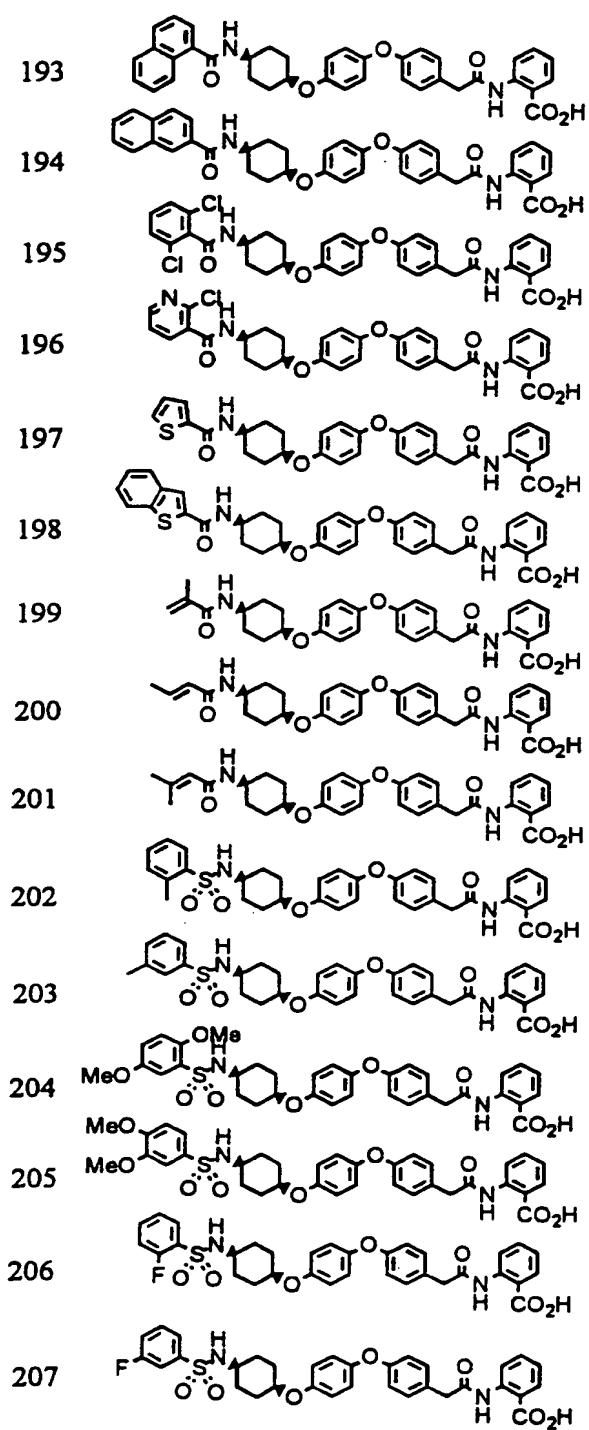
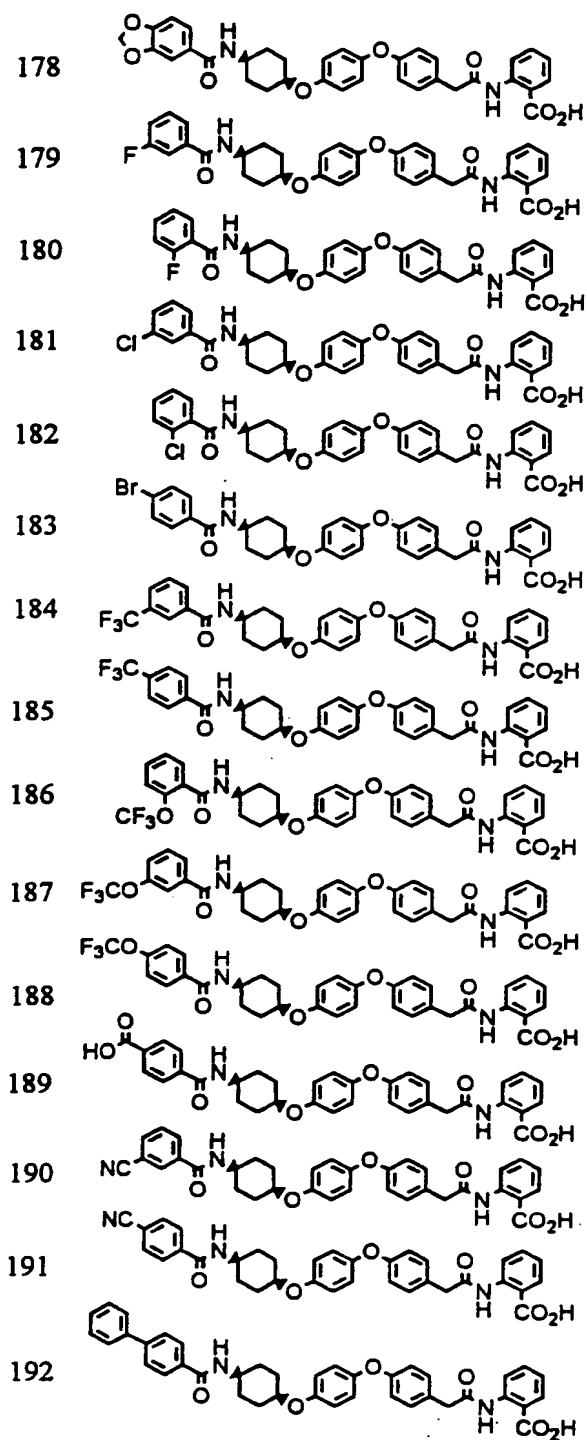
【表 5】



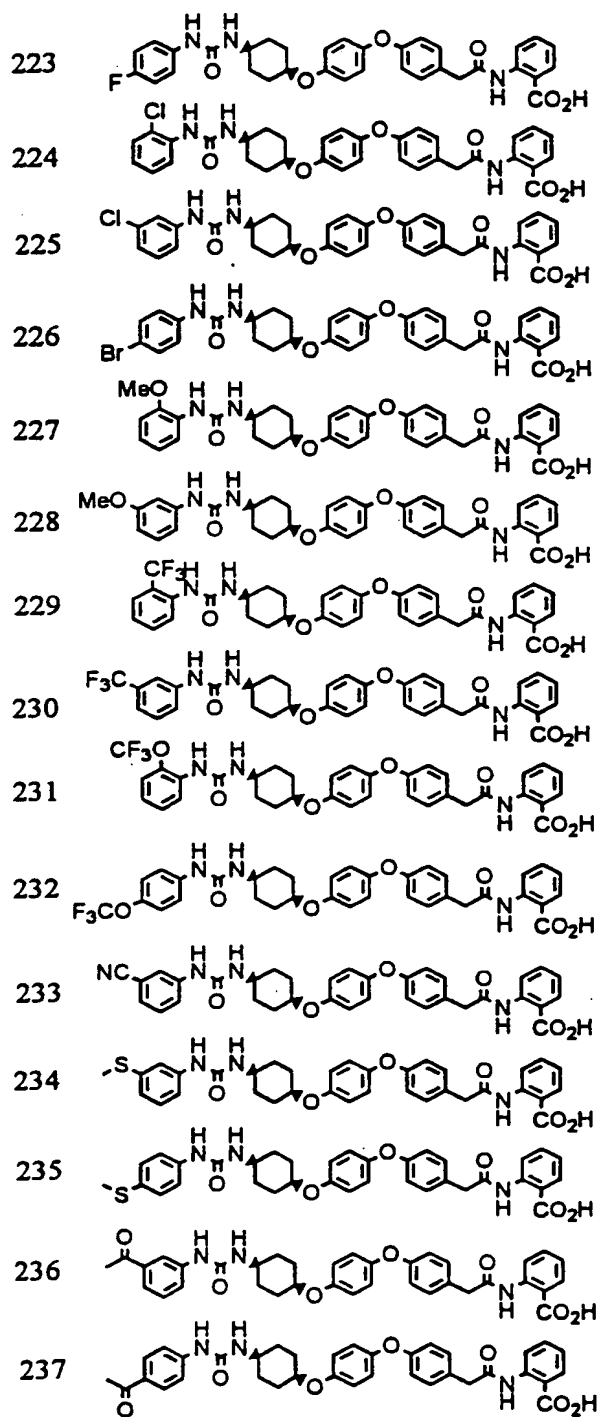
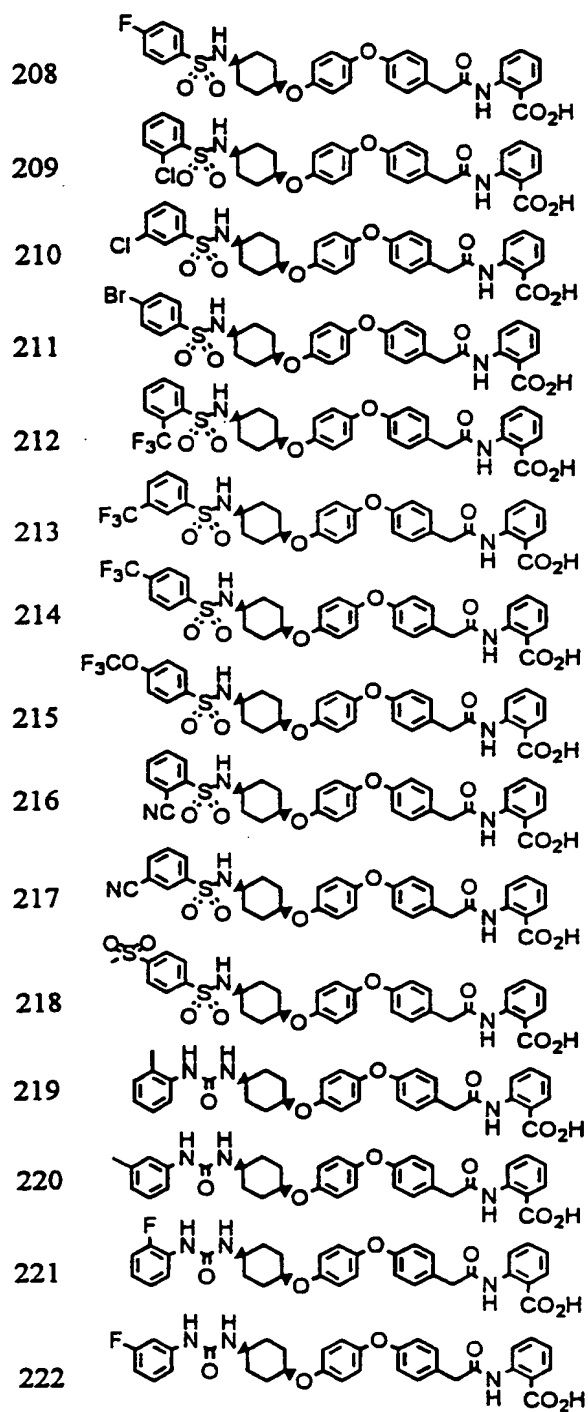
【表 6】



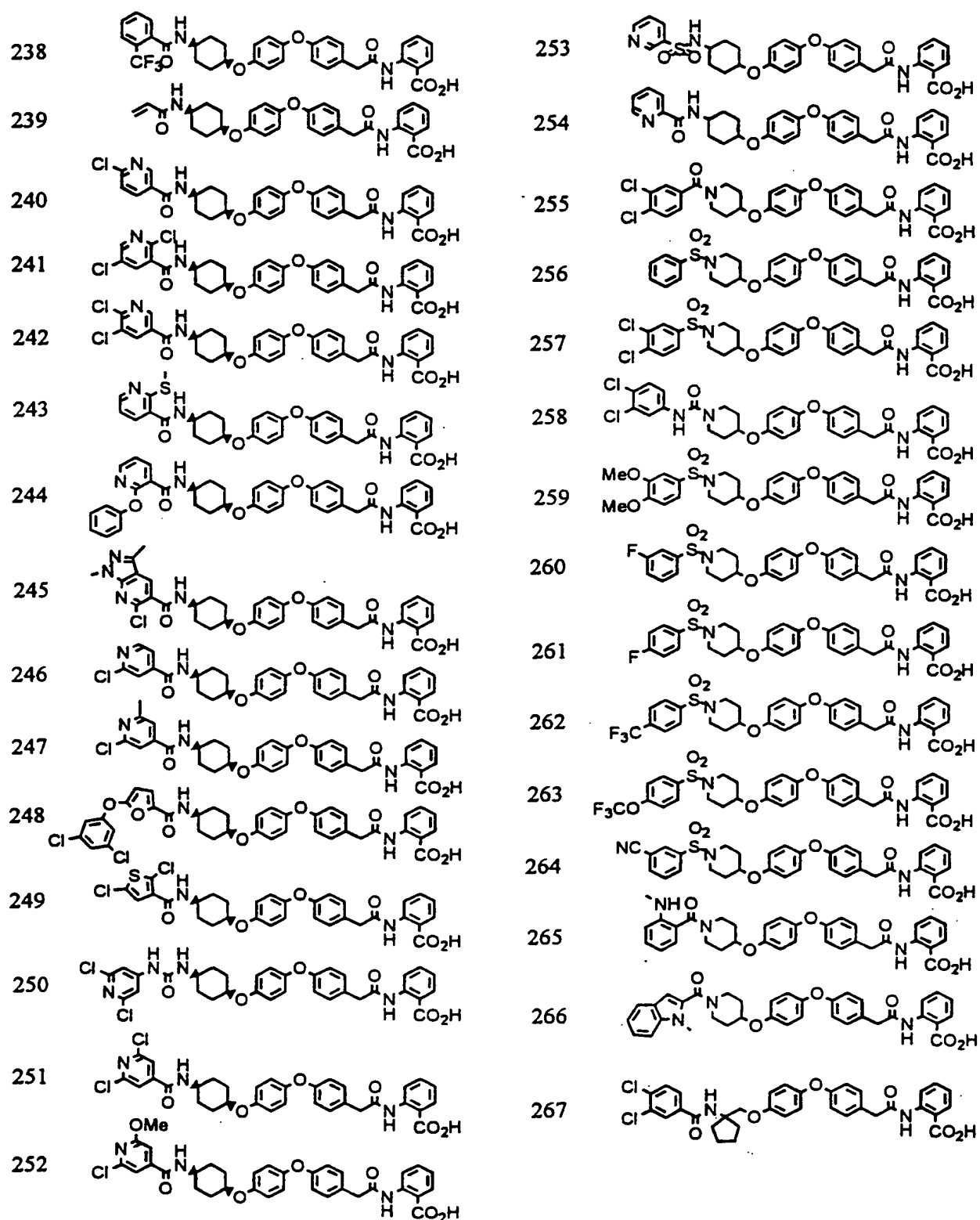
【表 7】



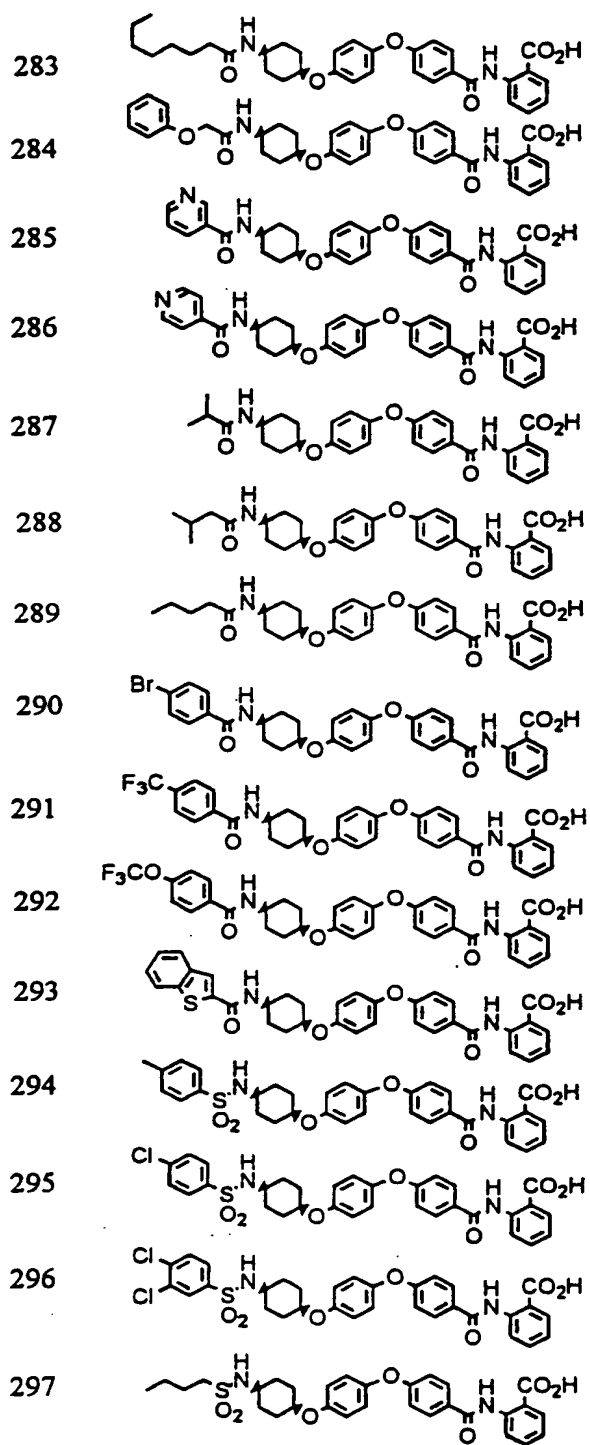
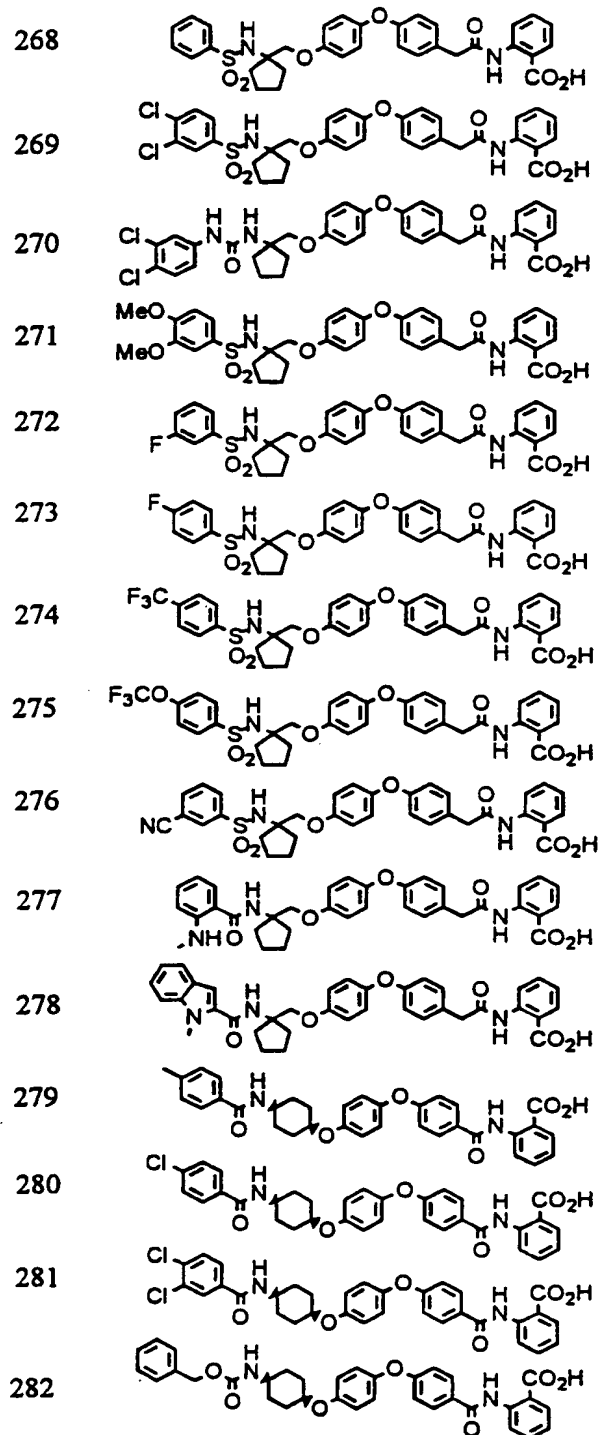
【表 8】



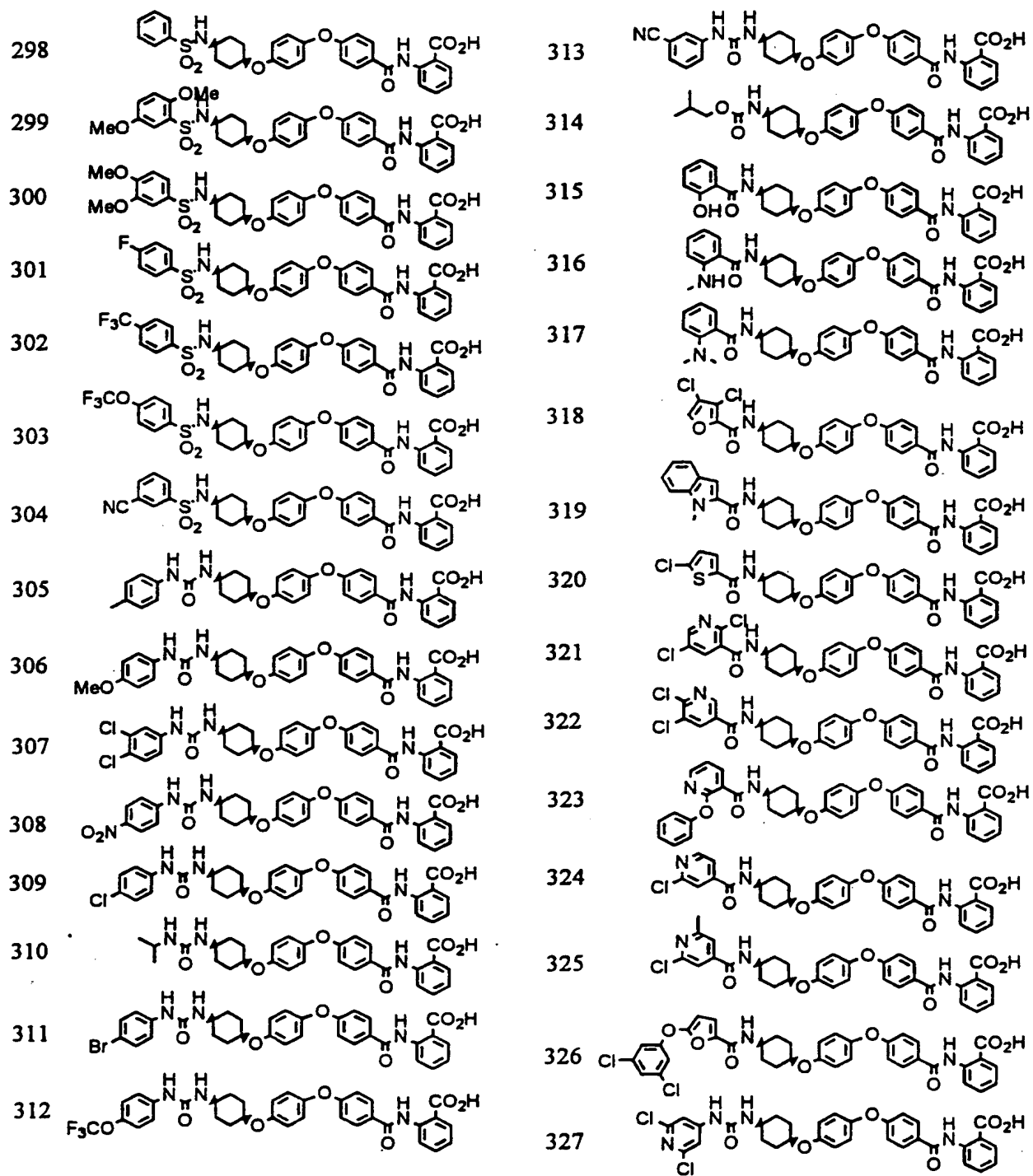
【表 9】



【表 10】

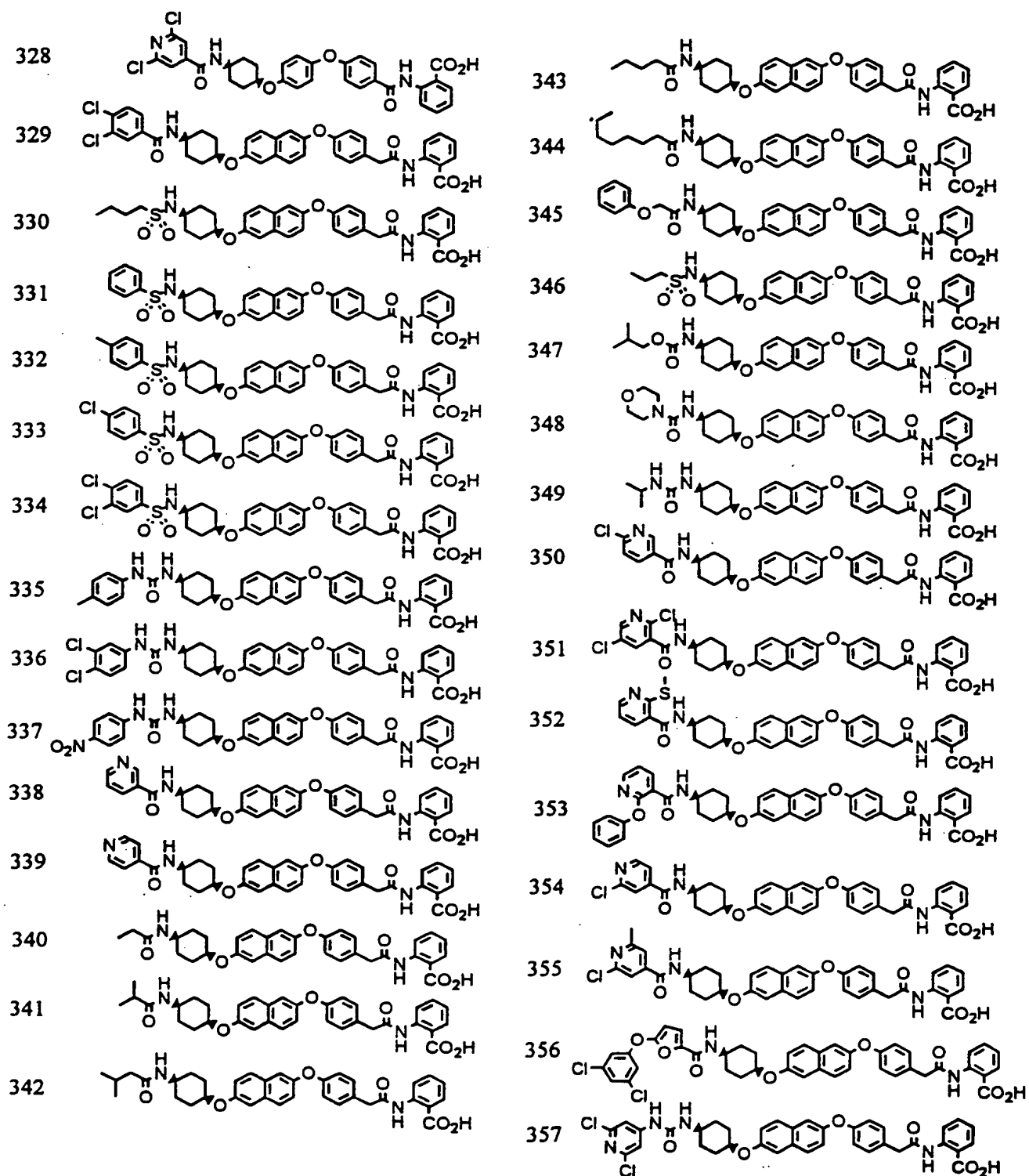


【表 1 1】

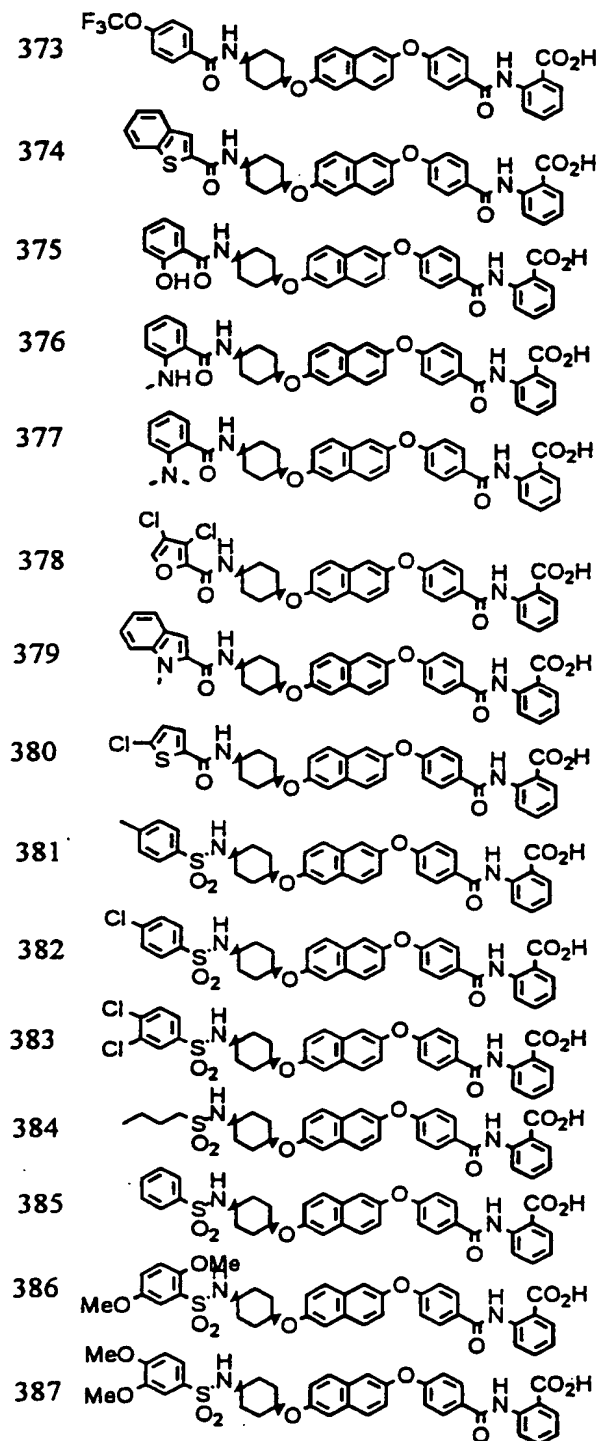
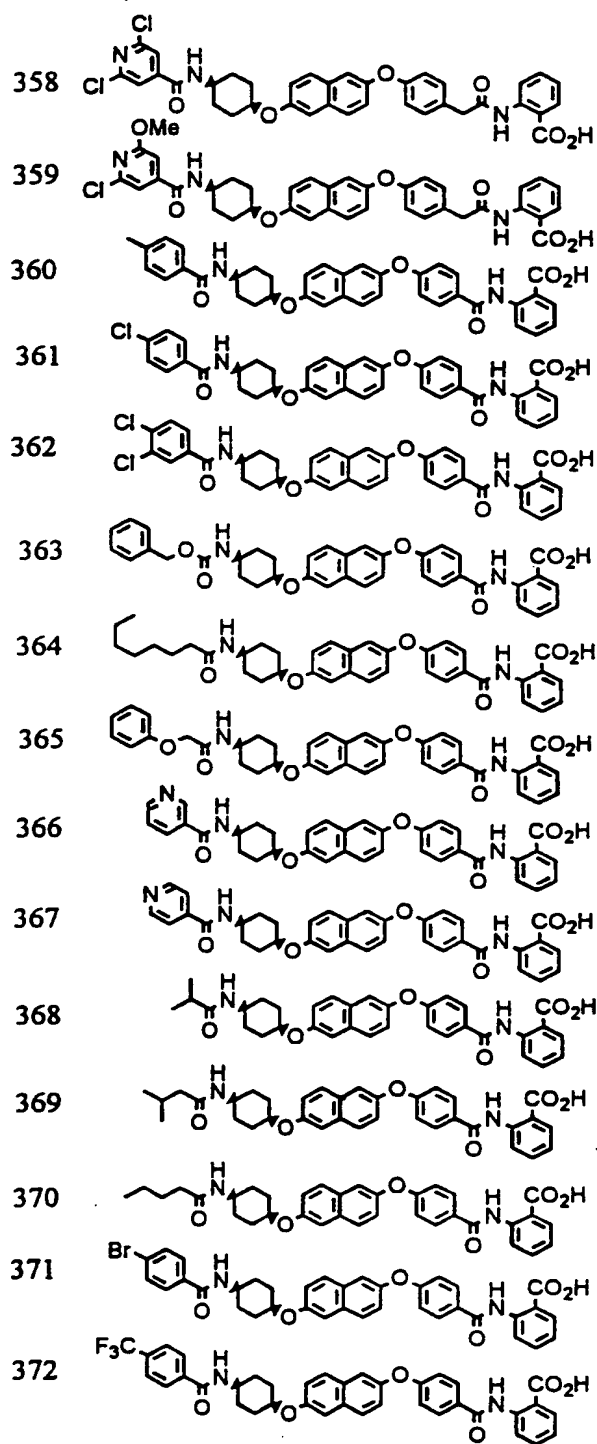




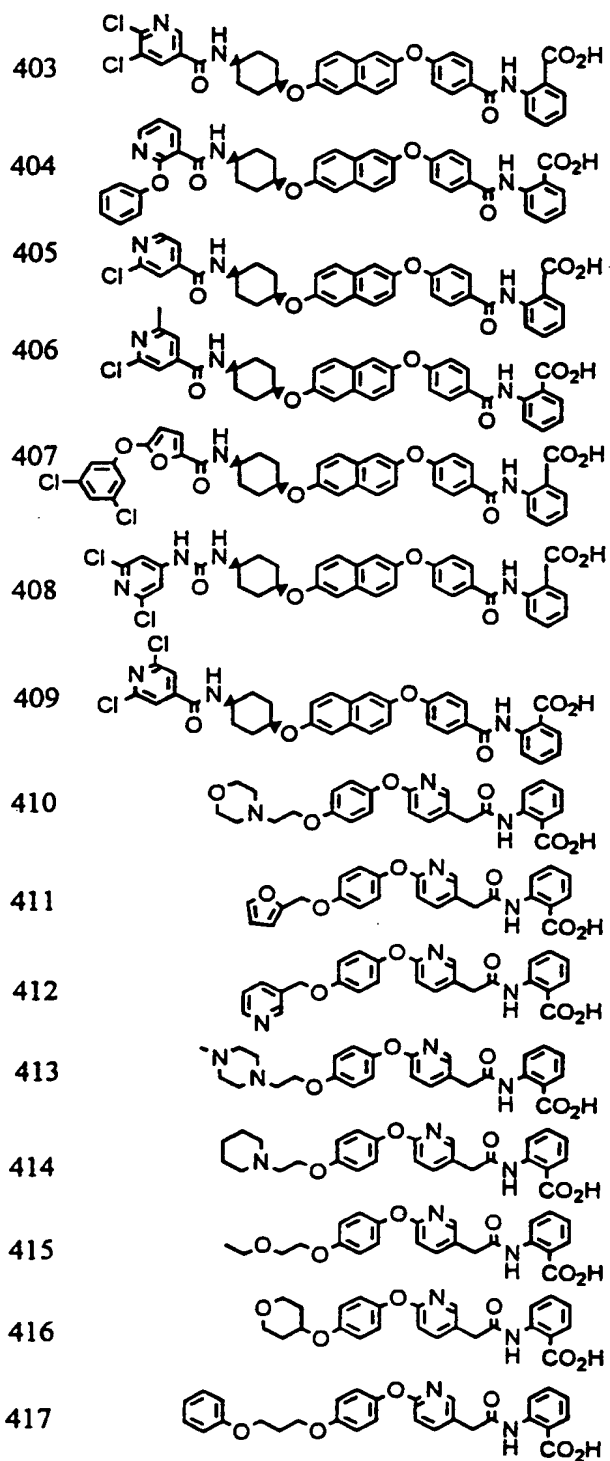
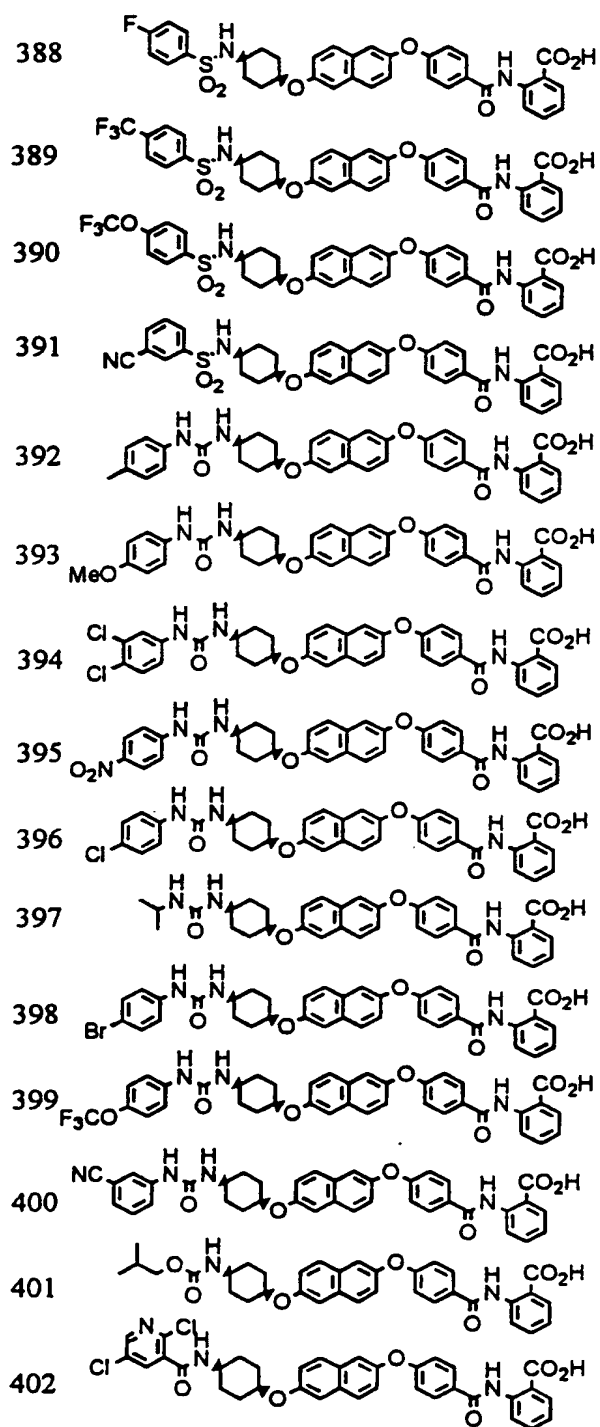
【表 1 2】



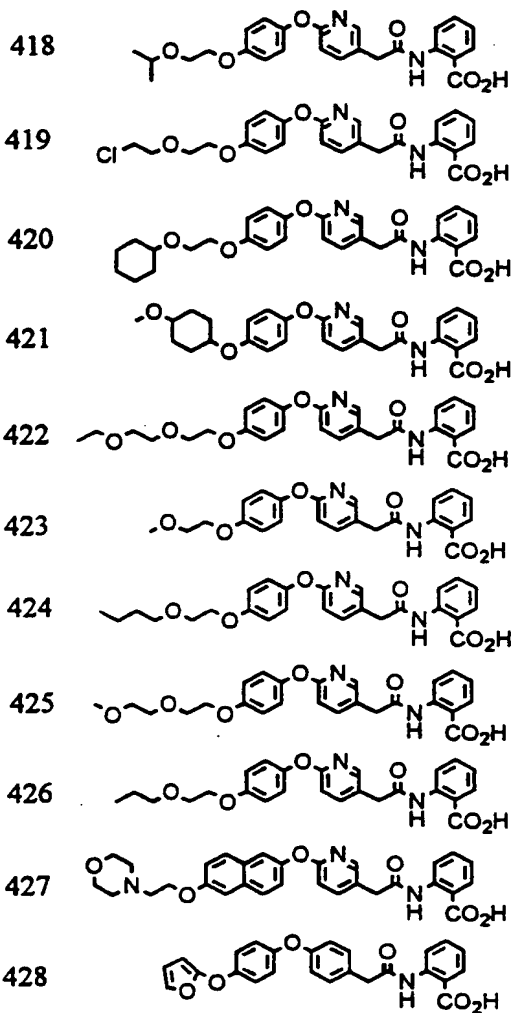
【表 1 3】



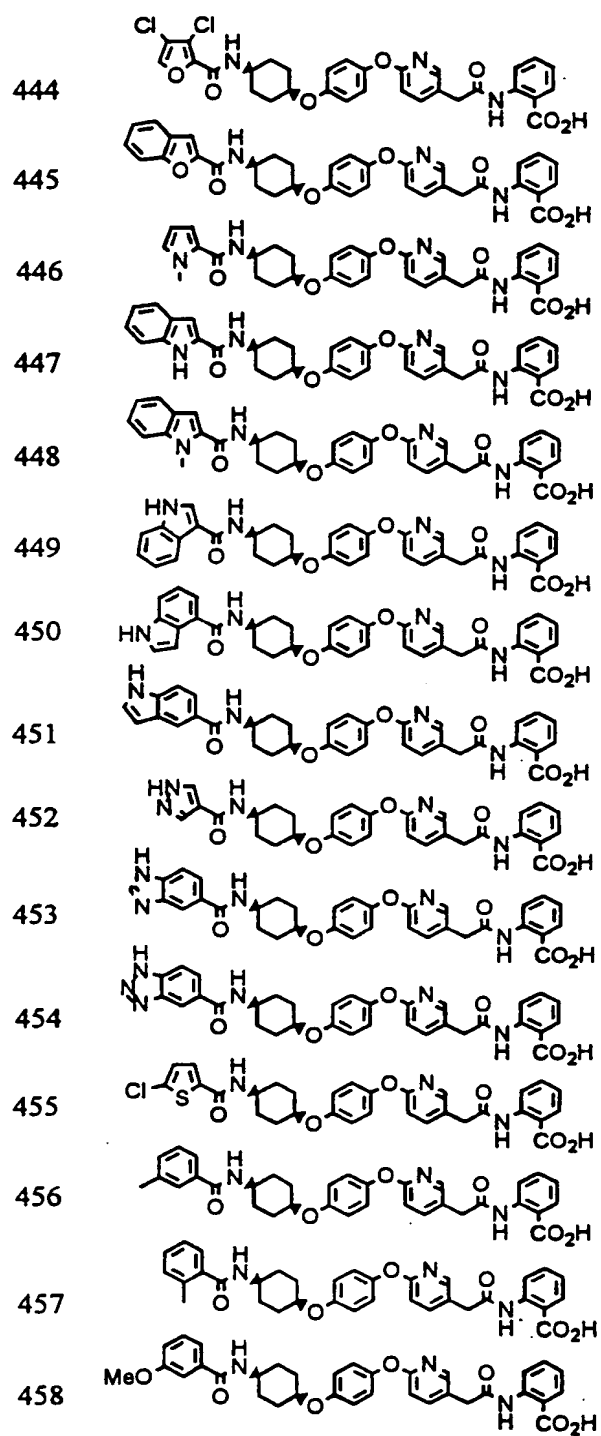
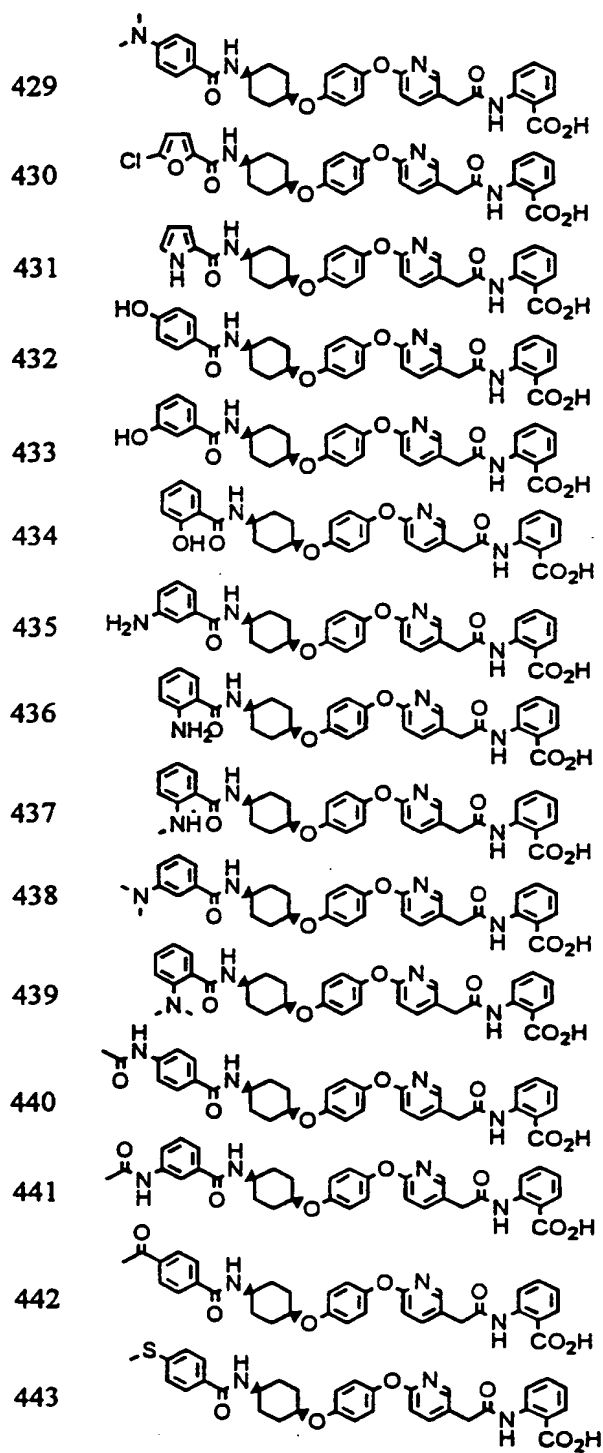
【表 1 4】



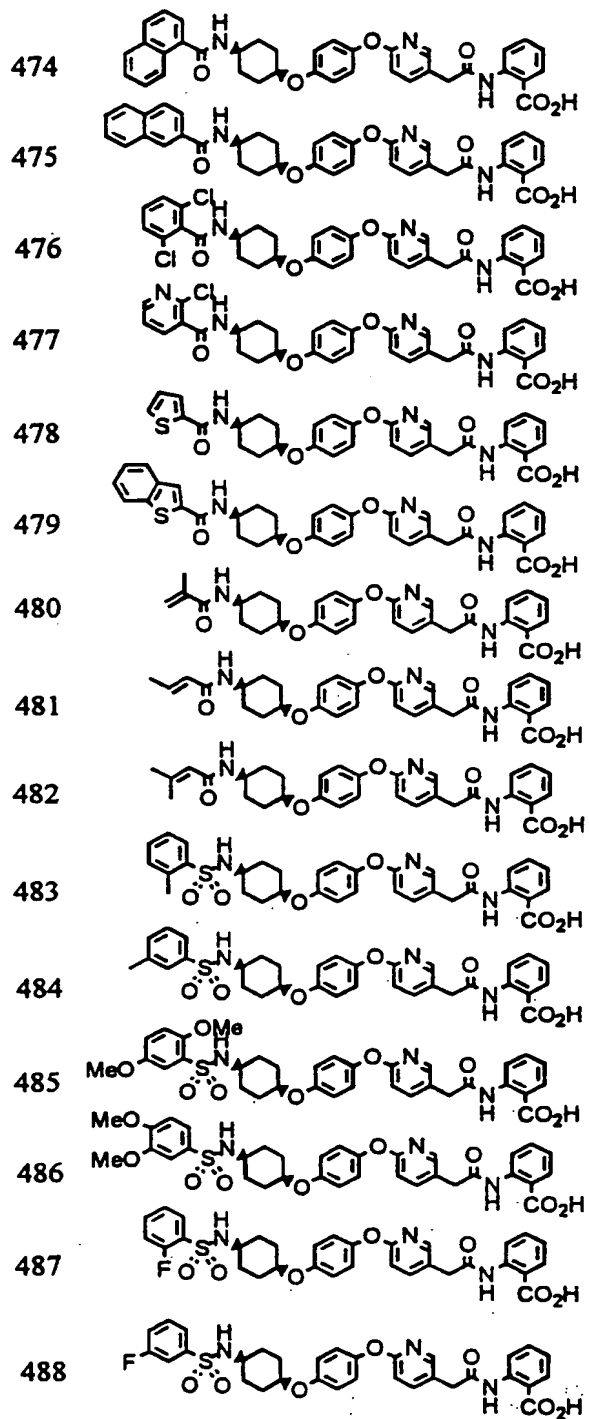
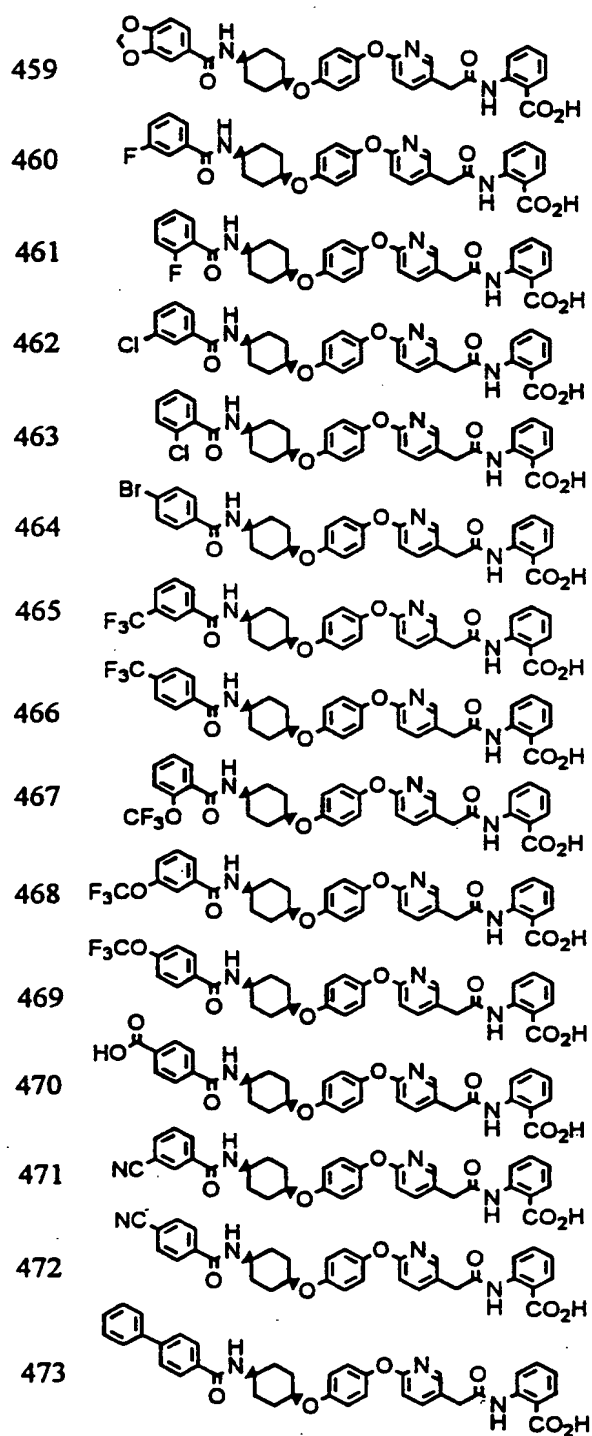
【表 1 5】



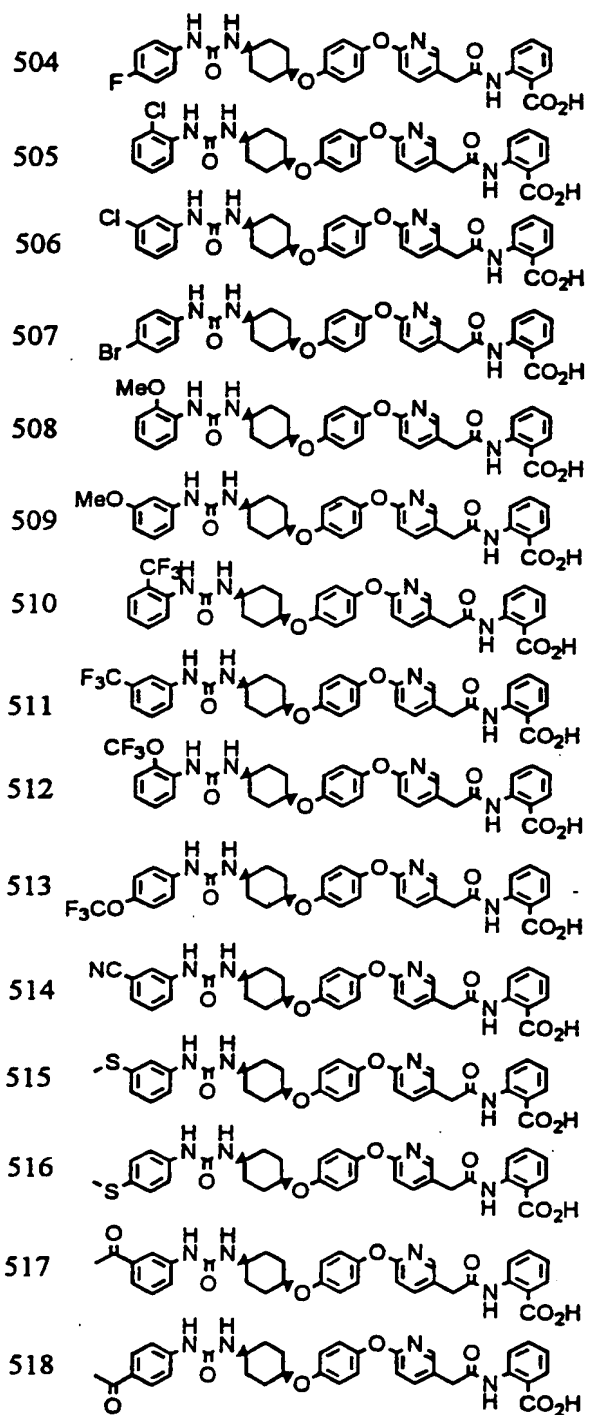
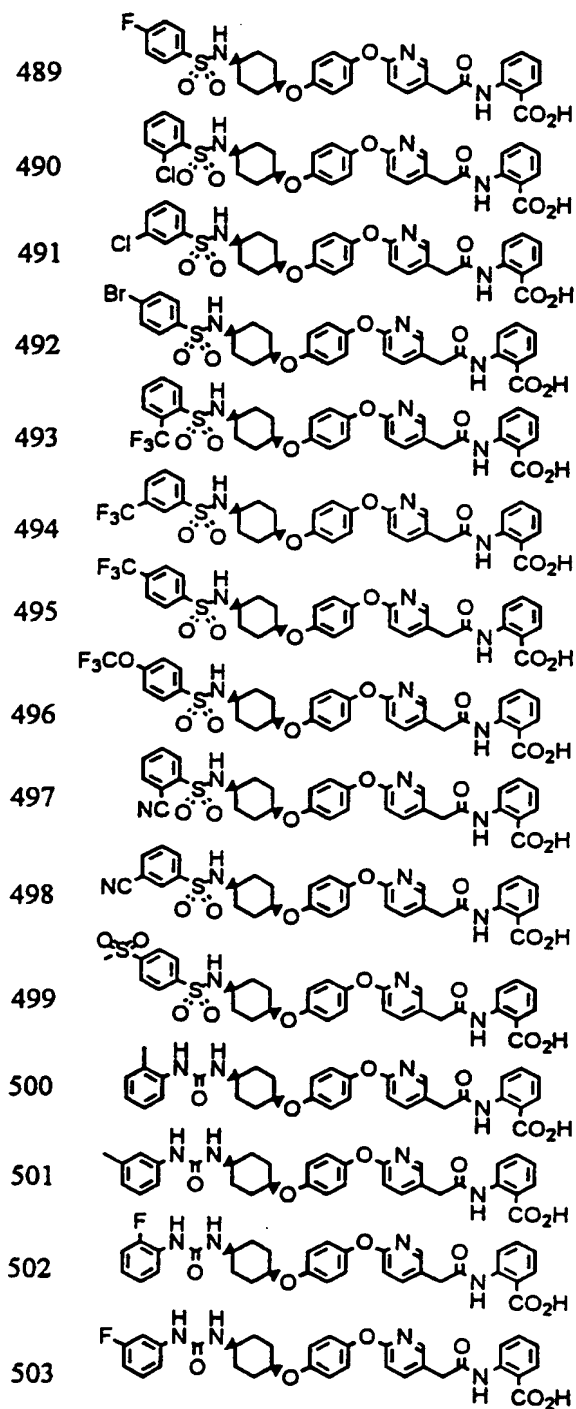
【表 16】

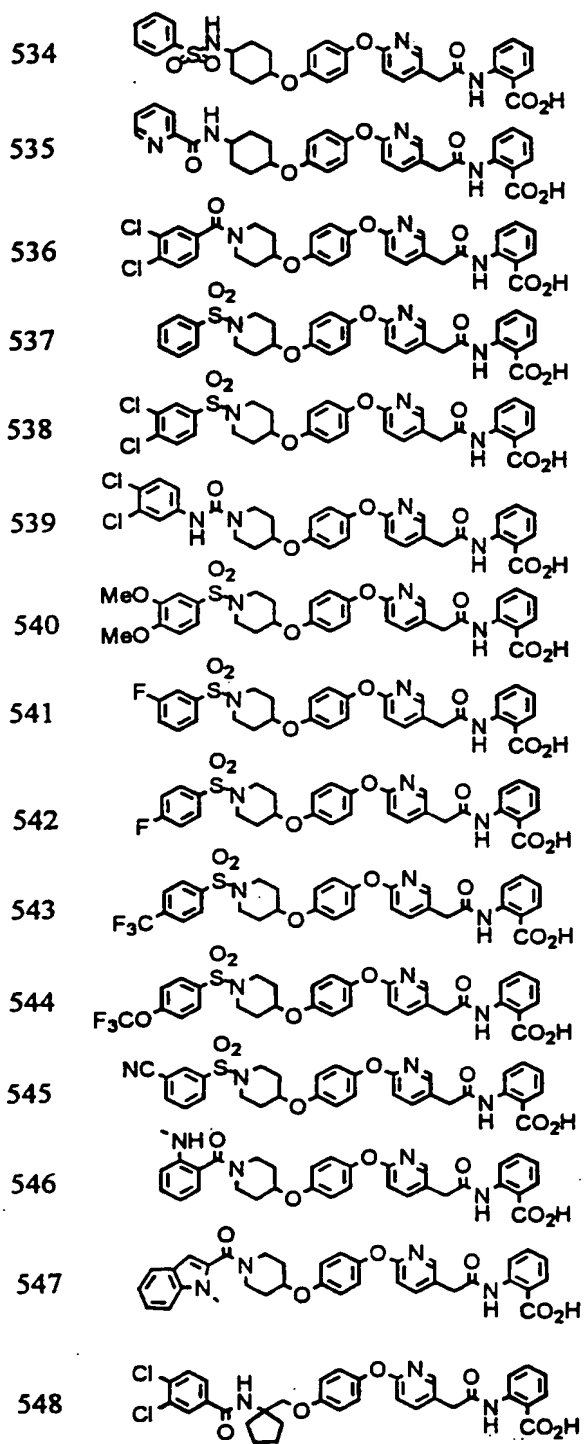
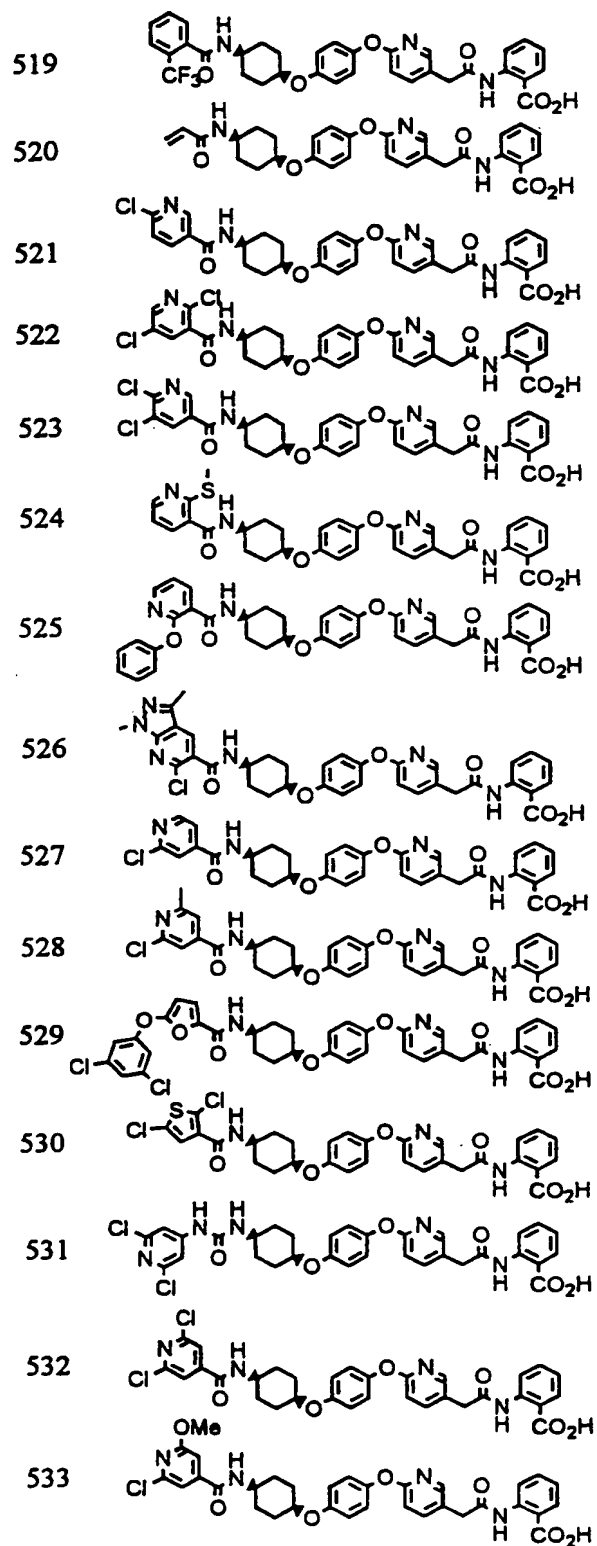


【表 1 7】



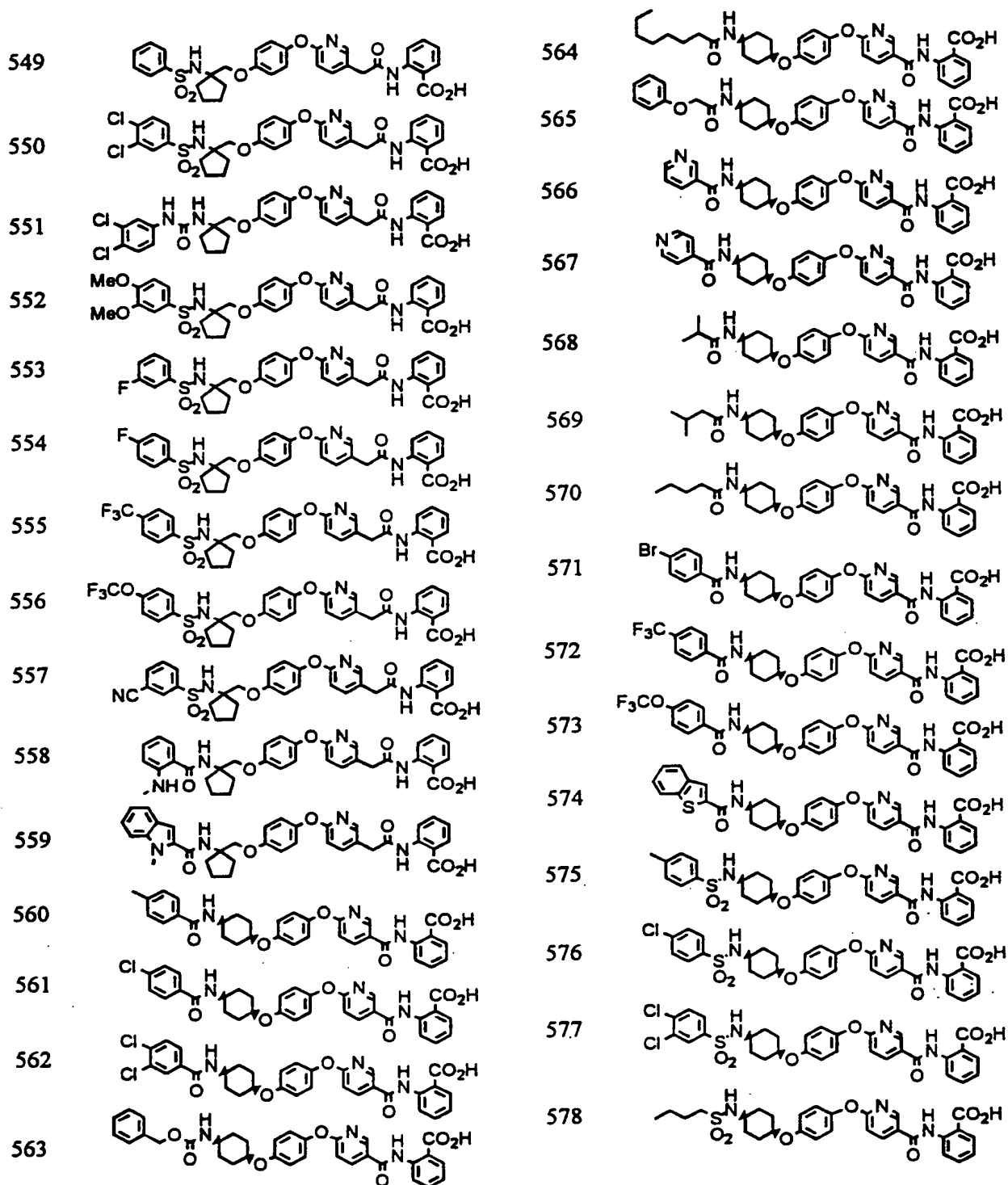
【表 18】



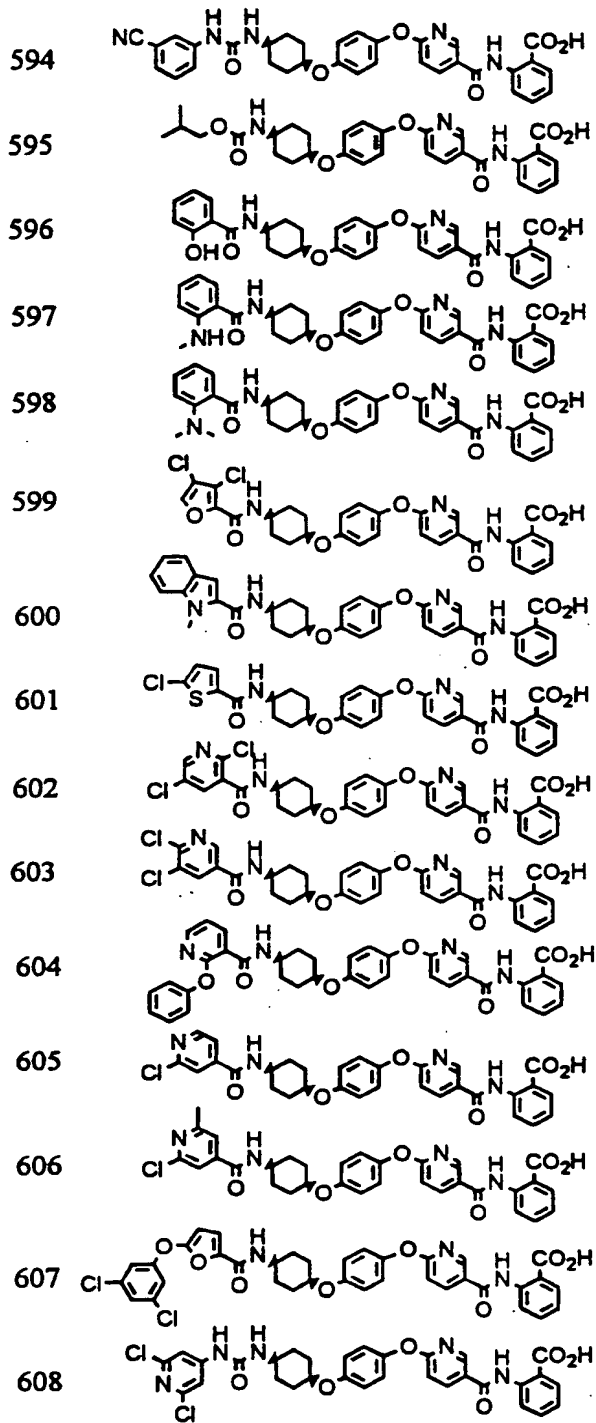
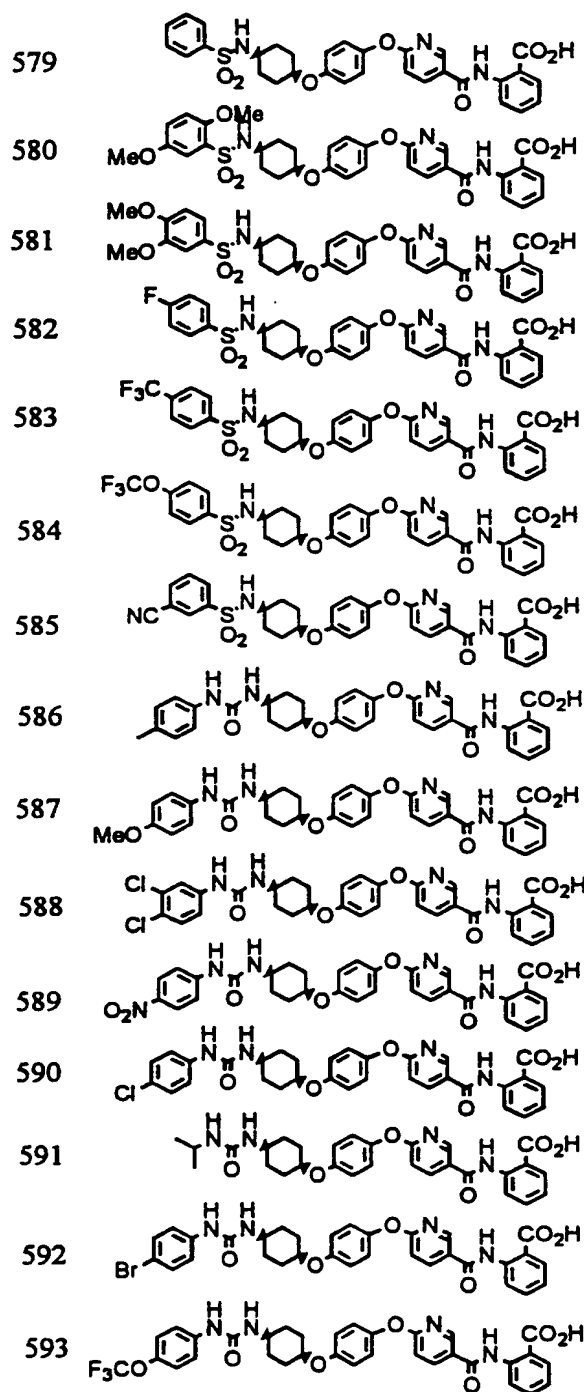




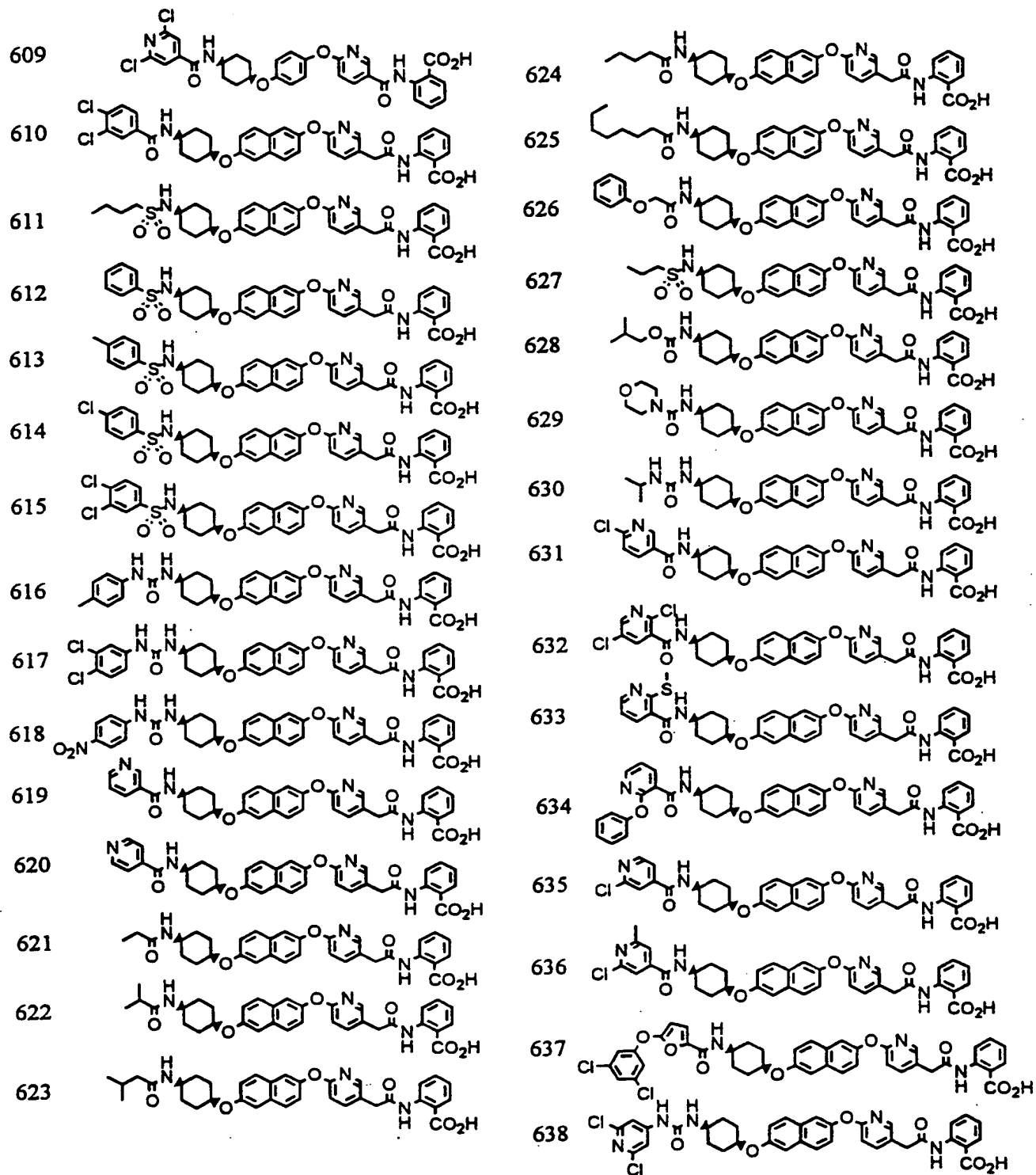
【表 20】



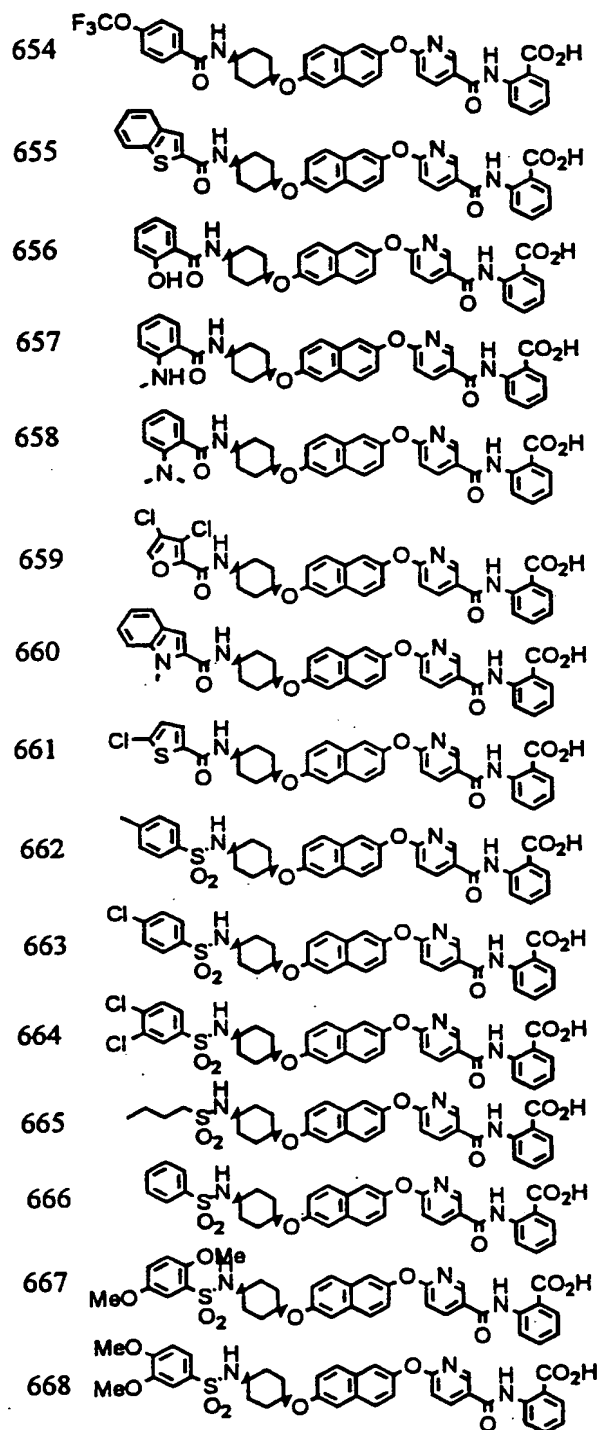
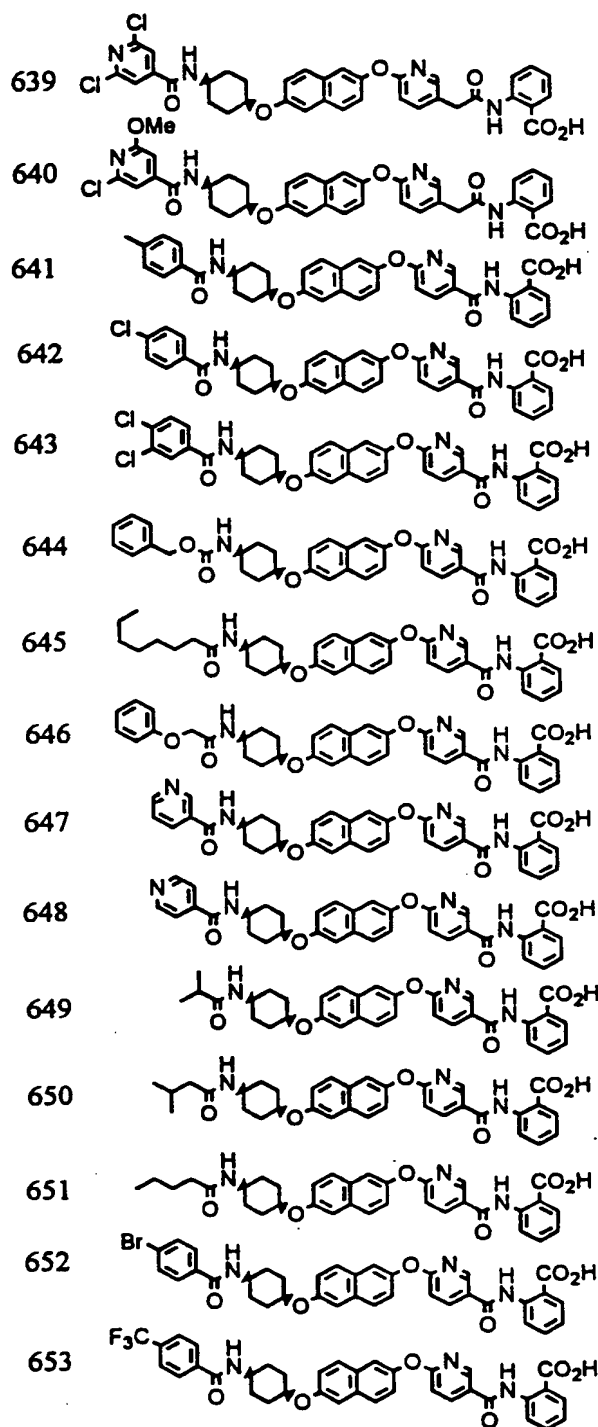
【表 2 1】



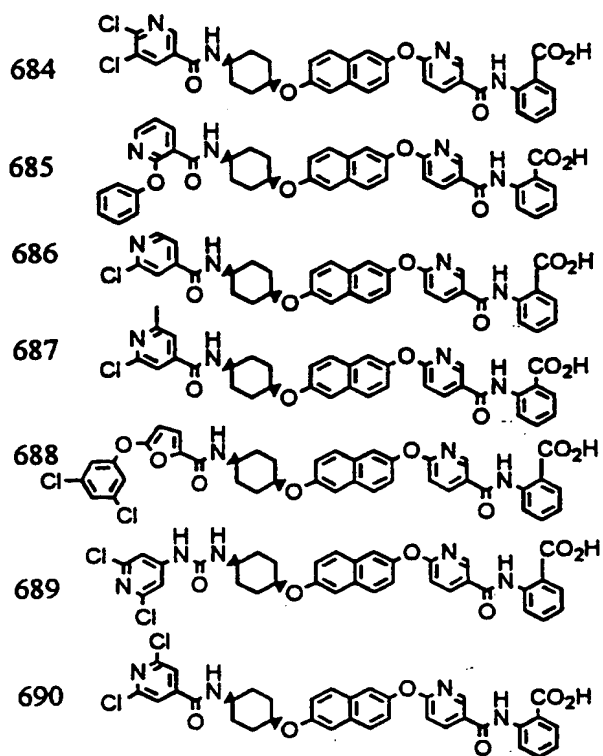
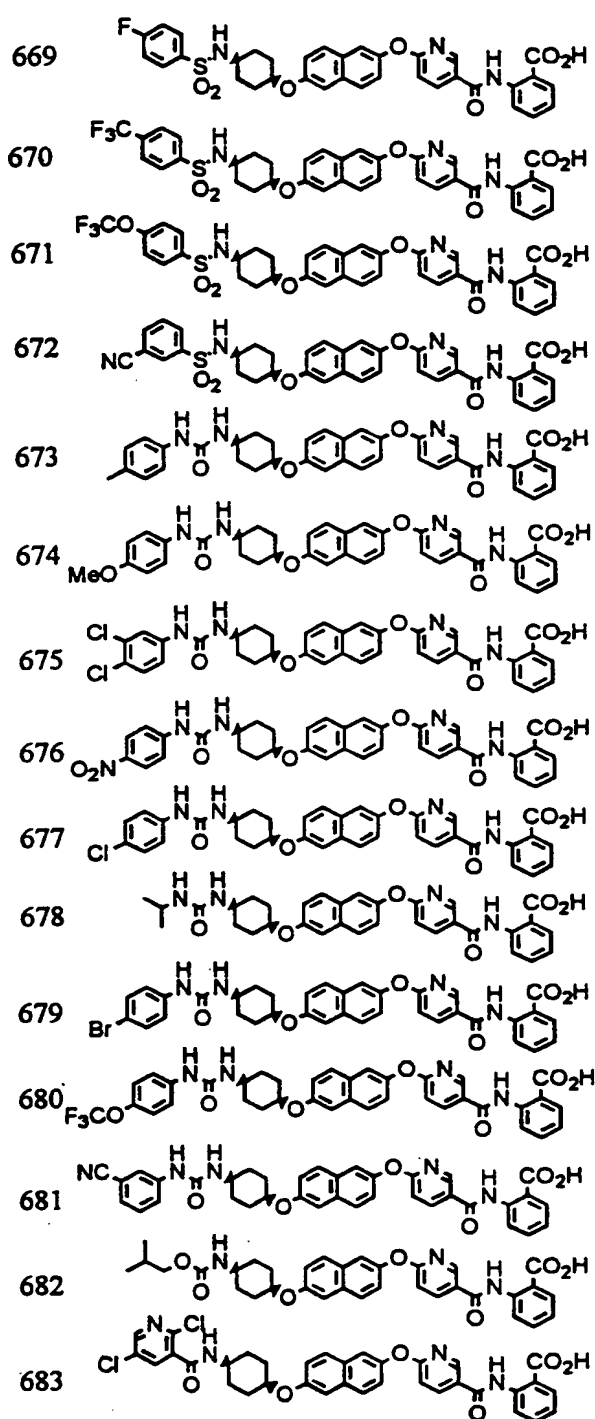
【表 2 2】



【表 2 3】



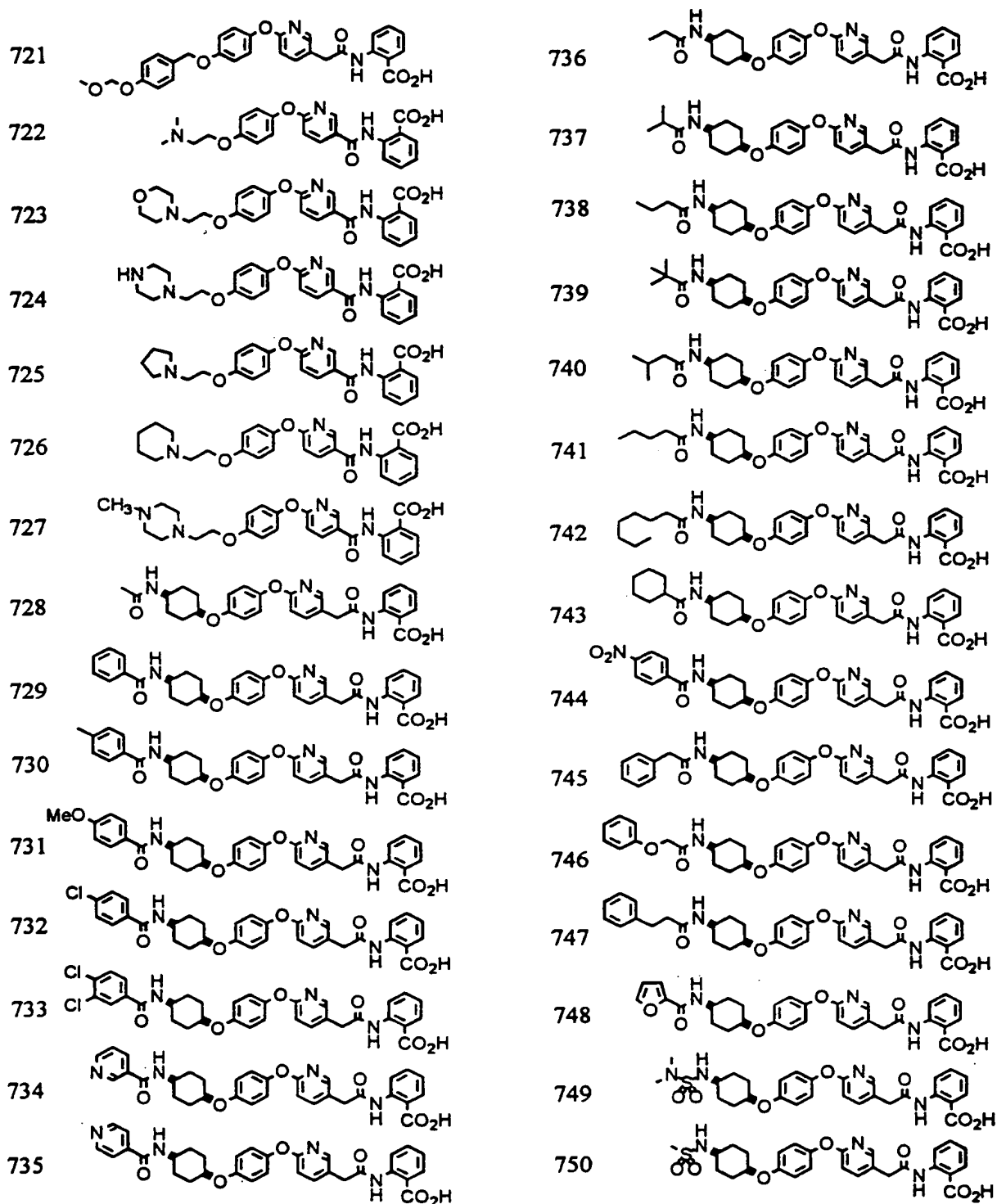
【表 2 4】



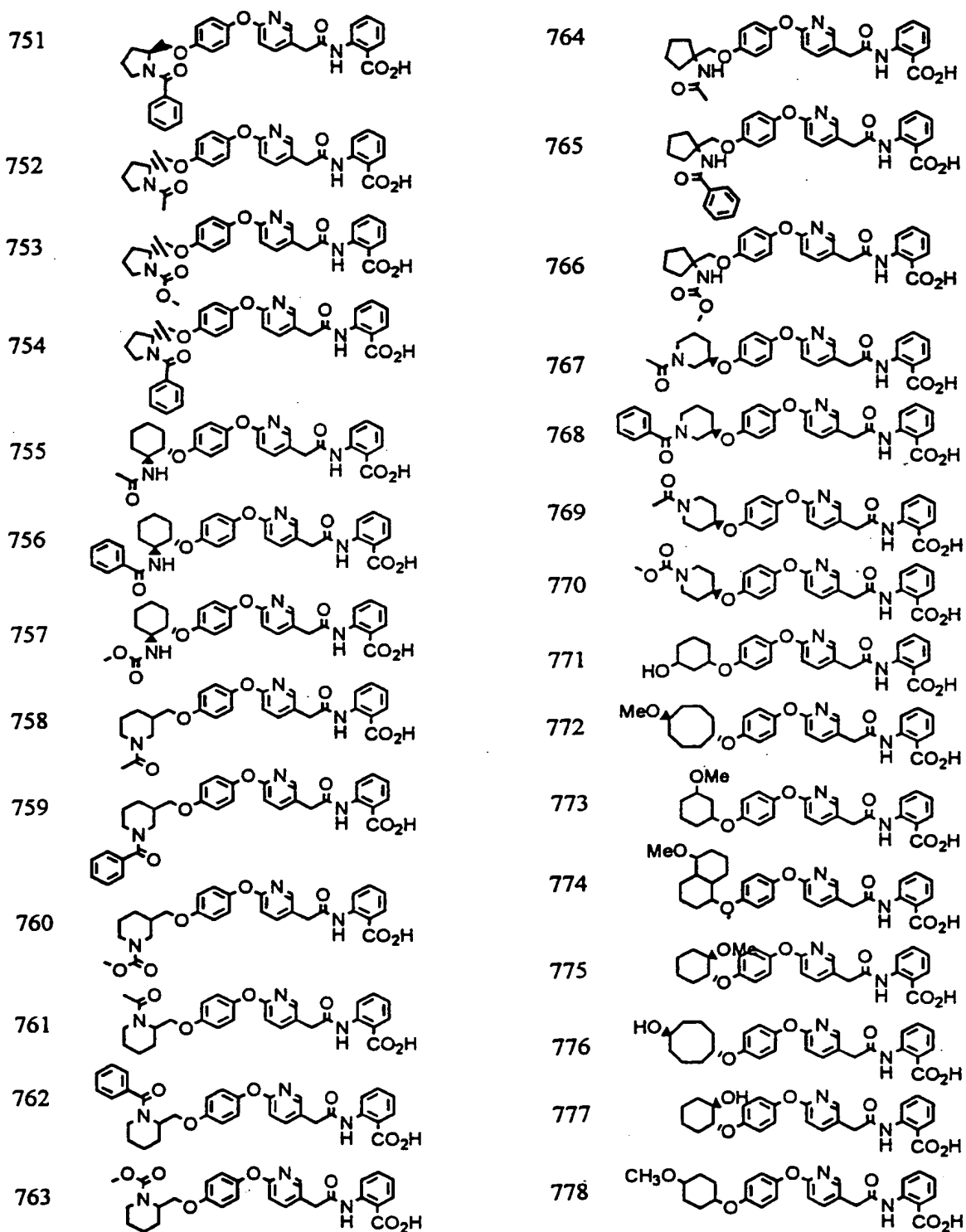
【表 2 5】

691		706	
692		707	
693		708	
694		709	
695		710	
696		711	
697		712	
698		713	
699		714	
700		715	
701		716	
702		717	
703		718	
704		719	
705		720	

【表 2 6】

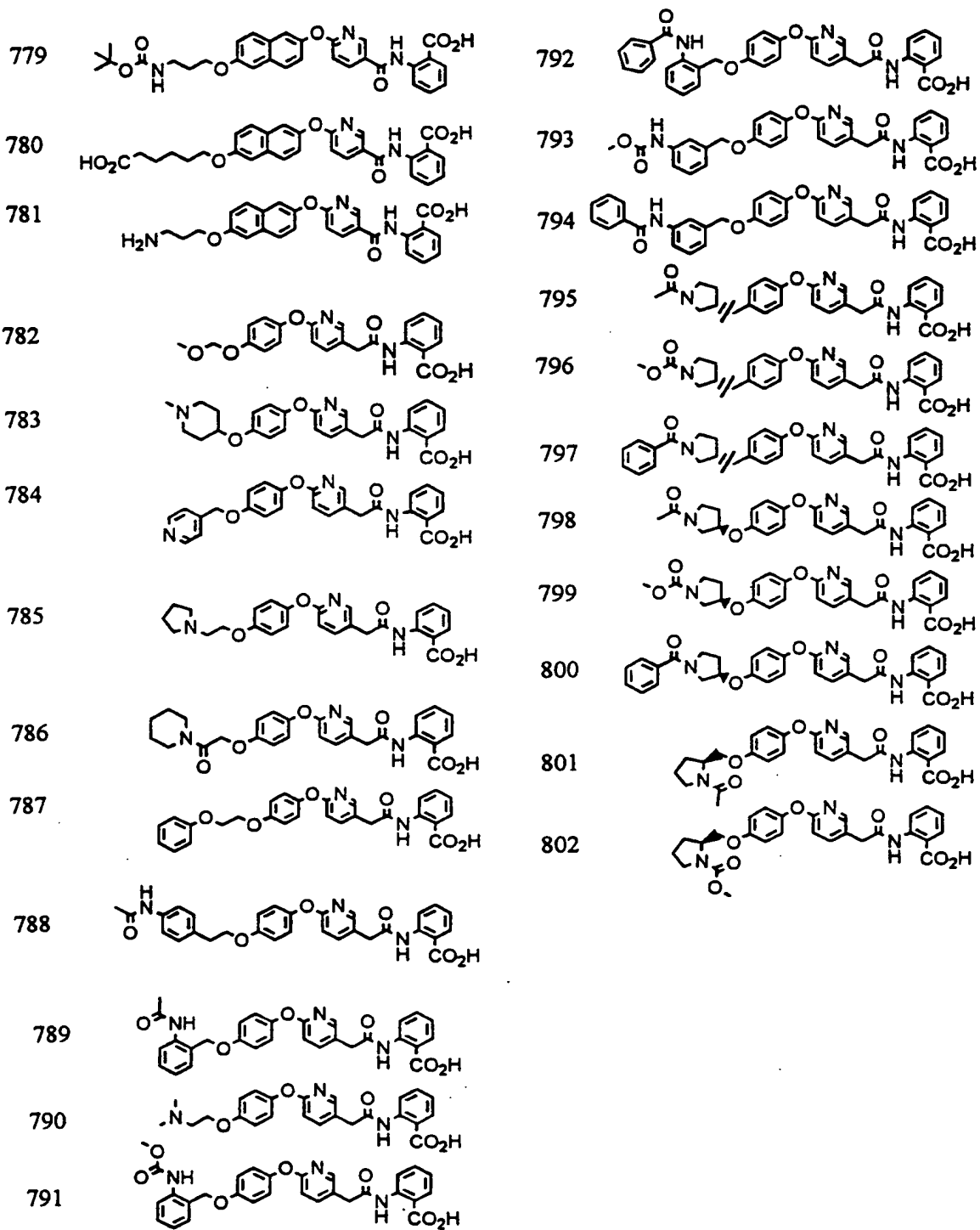


【表 2 7】

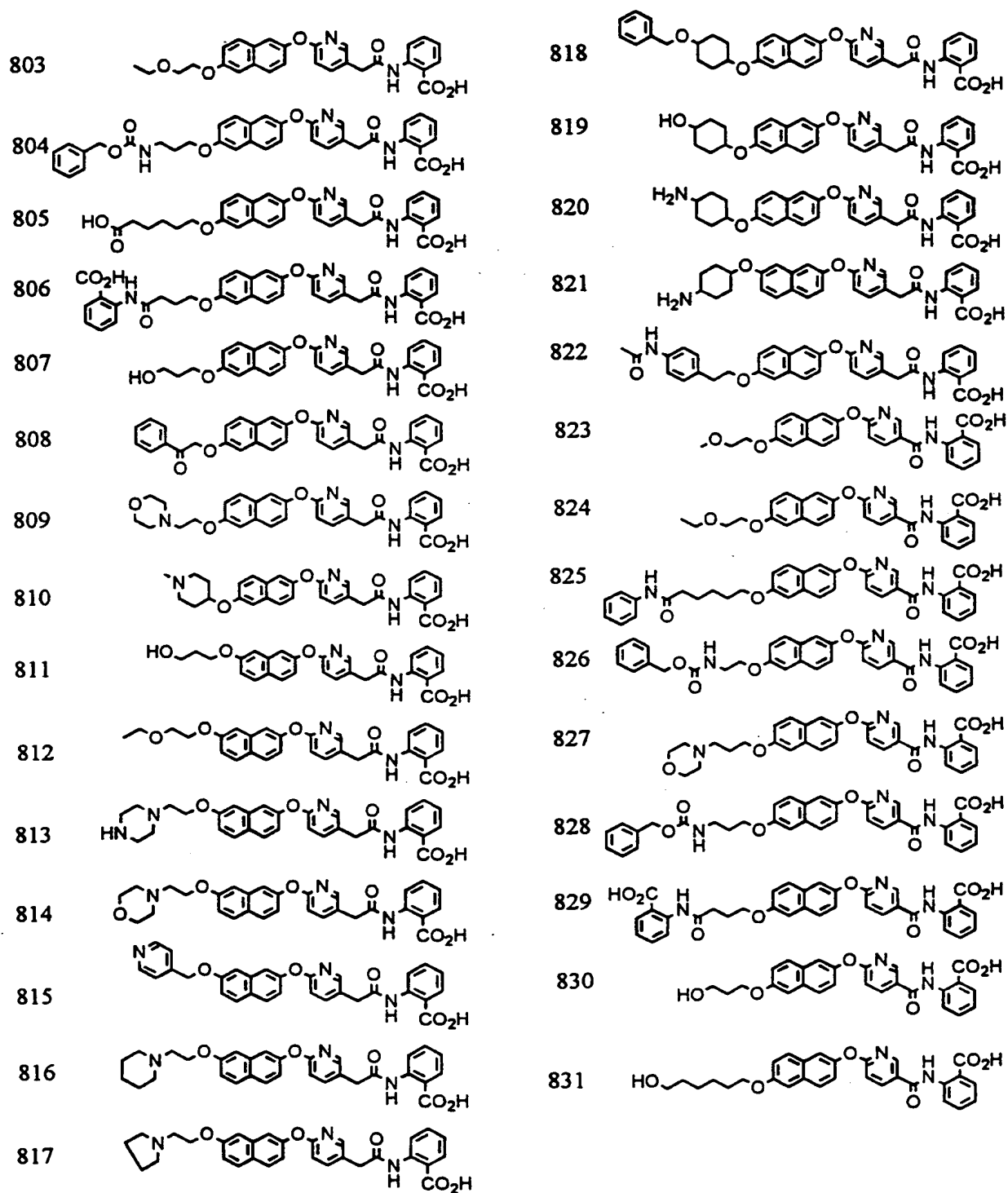




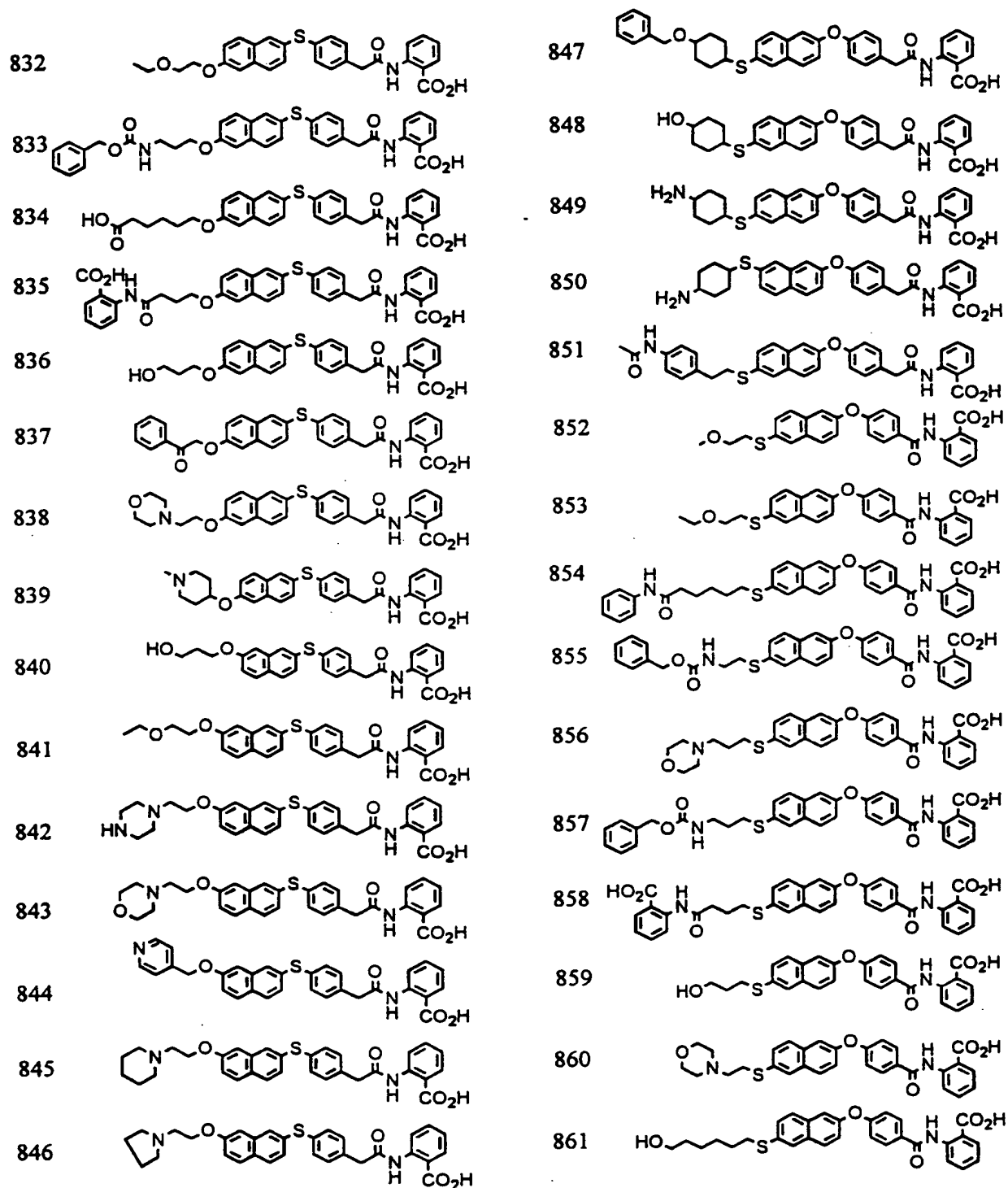
【表 2 8】



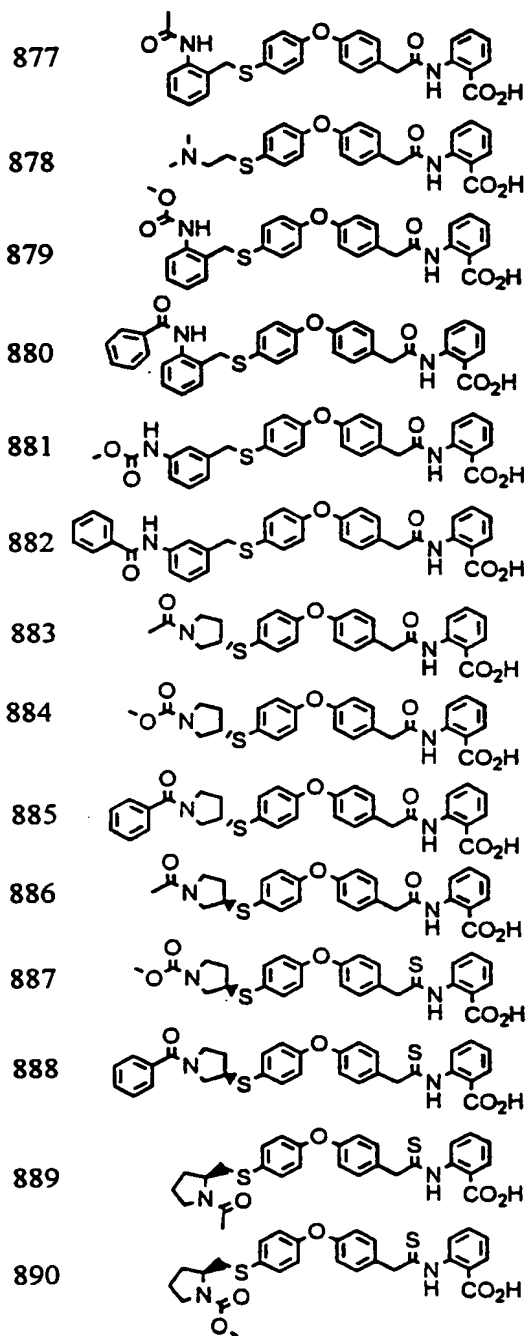
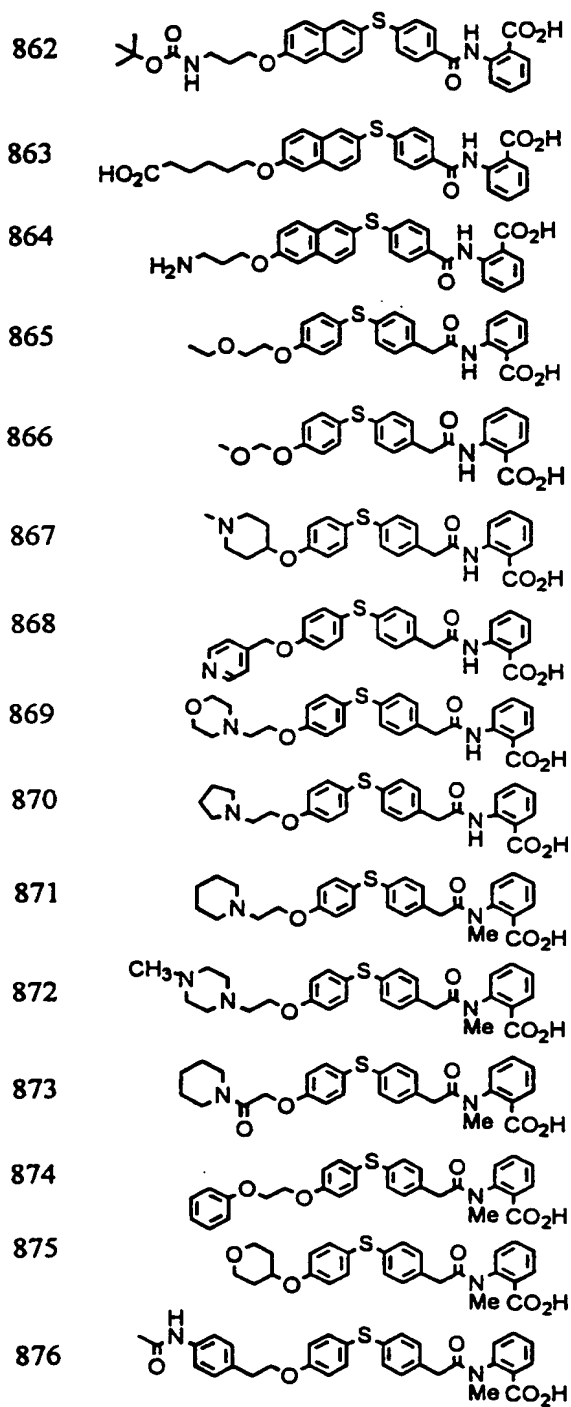
【表 2 9】



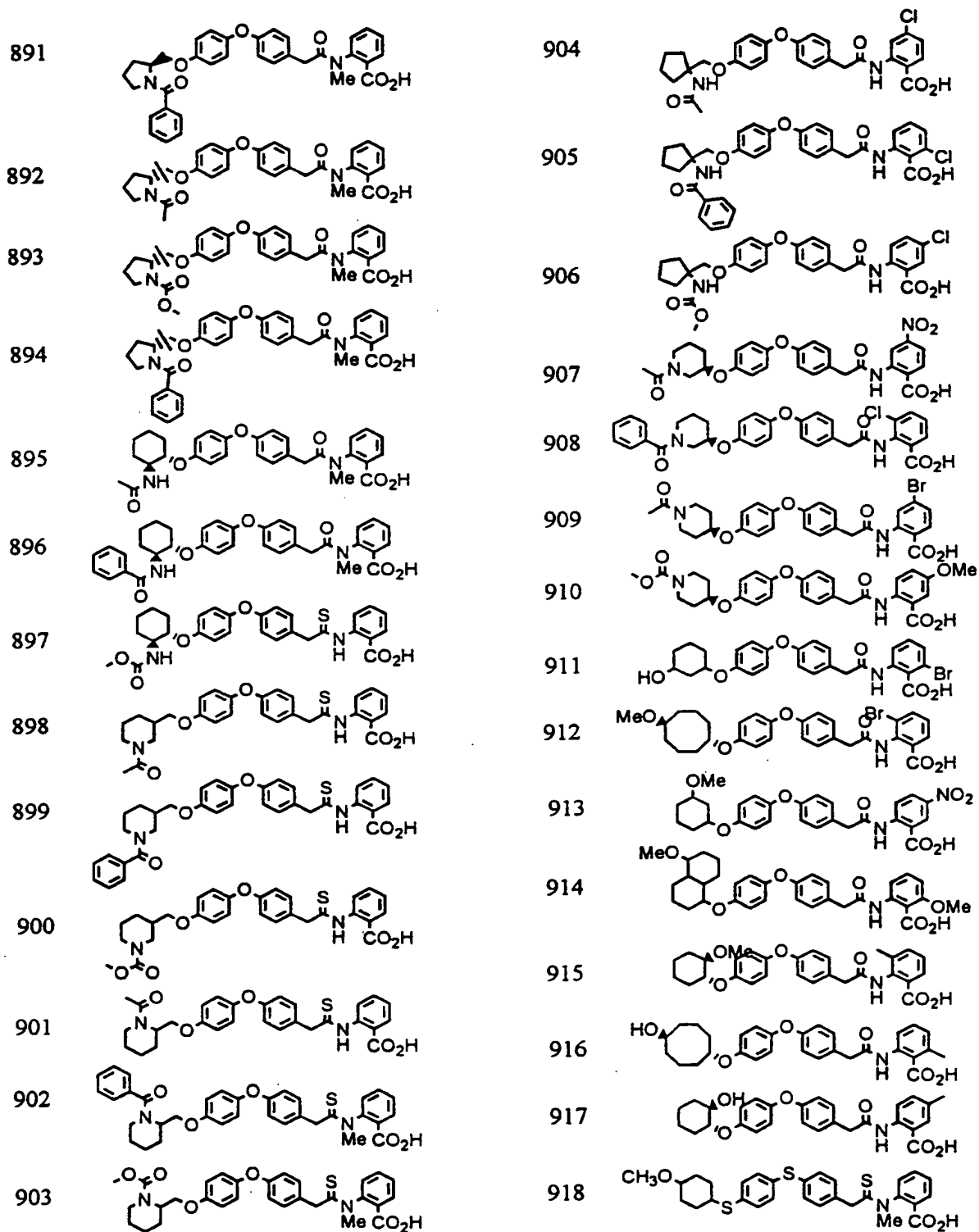
【表 3 0】



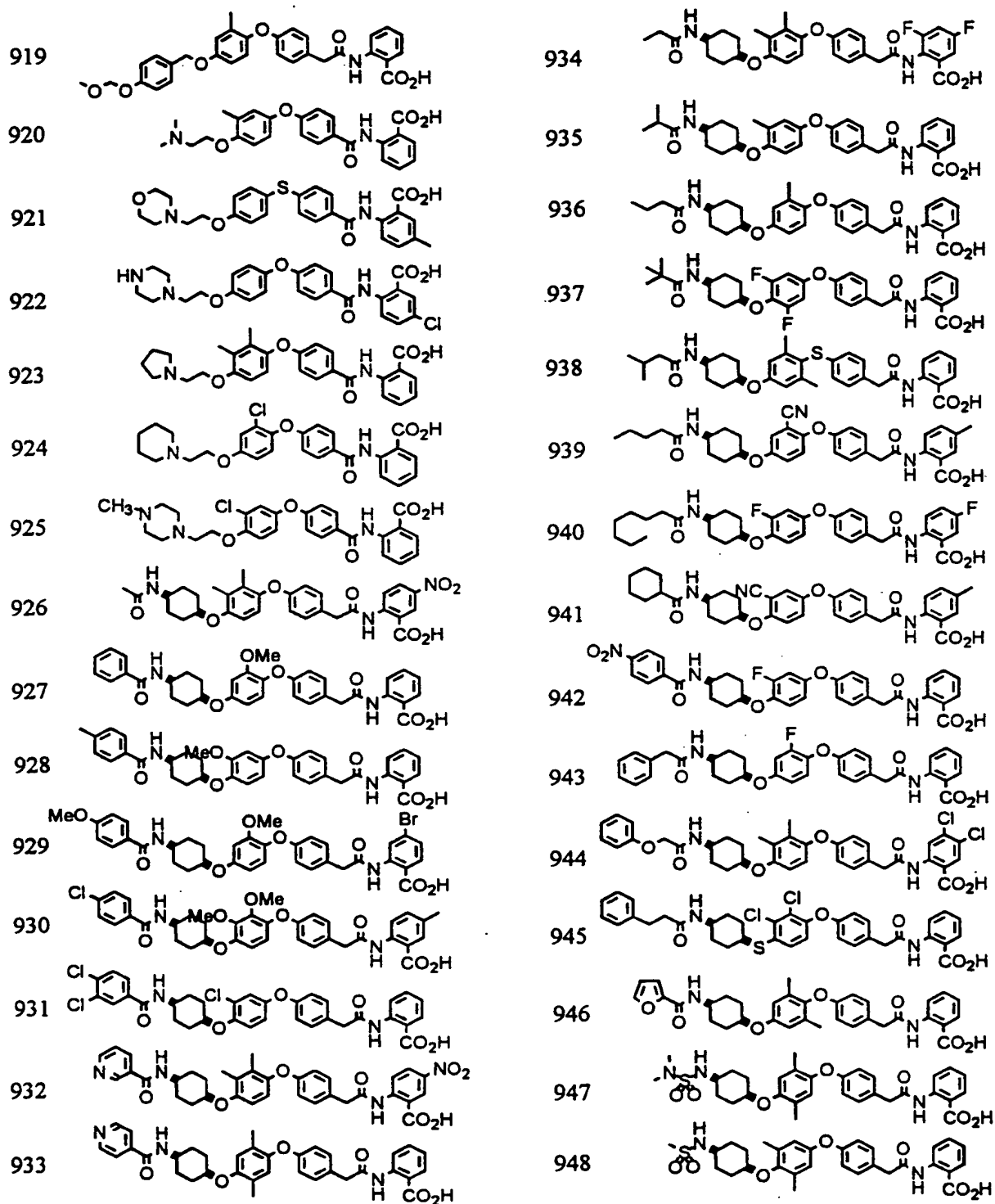
【表 3 1】



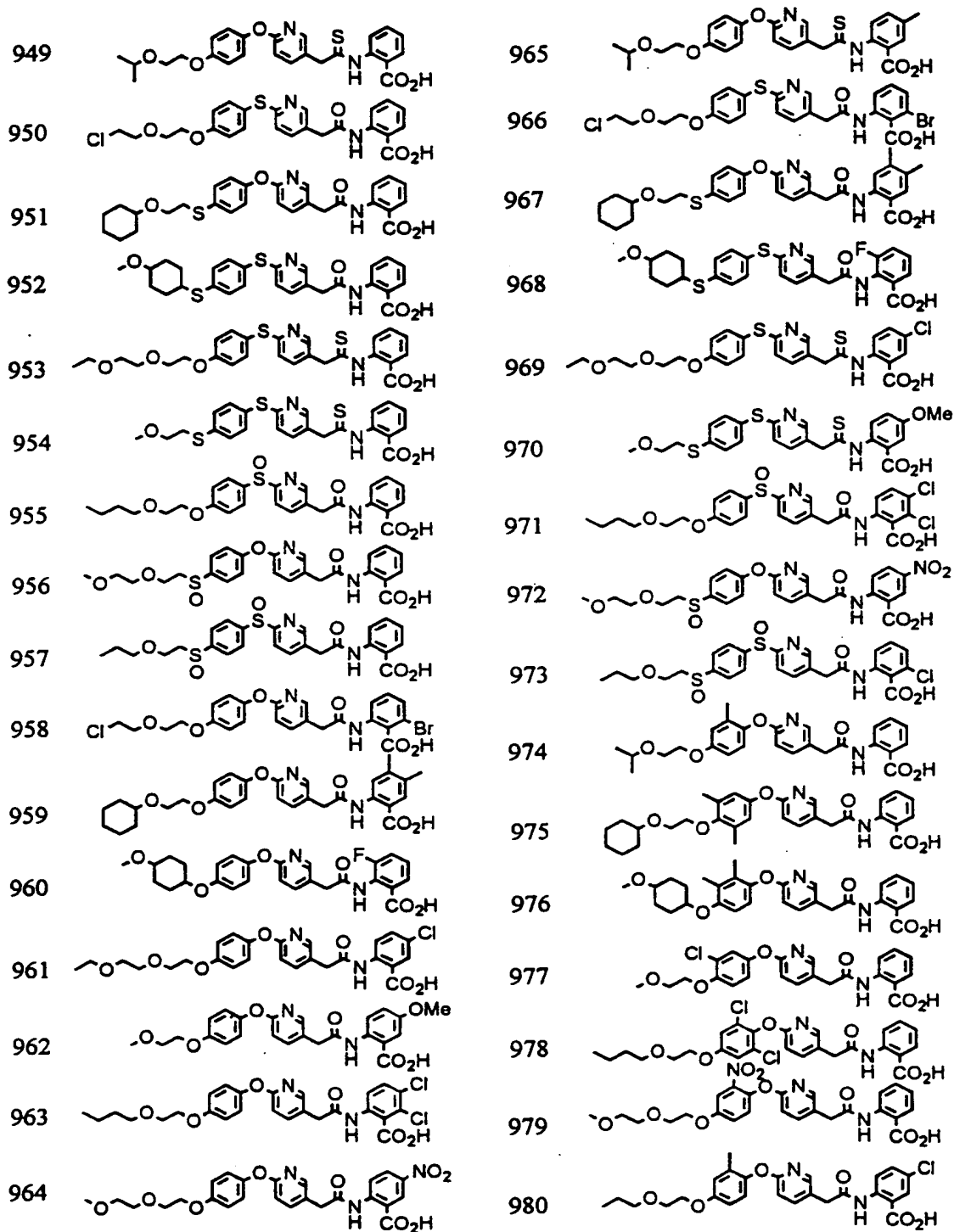
【表 3 2】



【表 3 3】



【表 3 4】



【表 3 5】

981		996	
982		997	
983		998	
984		999	
985		1000	
986		1001	
987		1002	
988		1003	
989		1004	
990		1005	
991		1006	
992		1007	
993		1008	
994		1009	
995		1010	



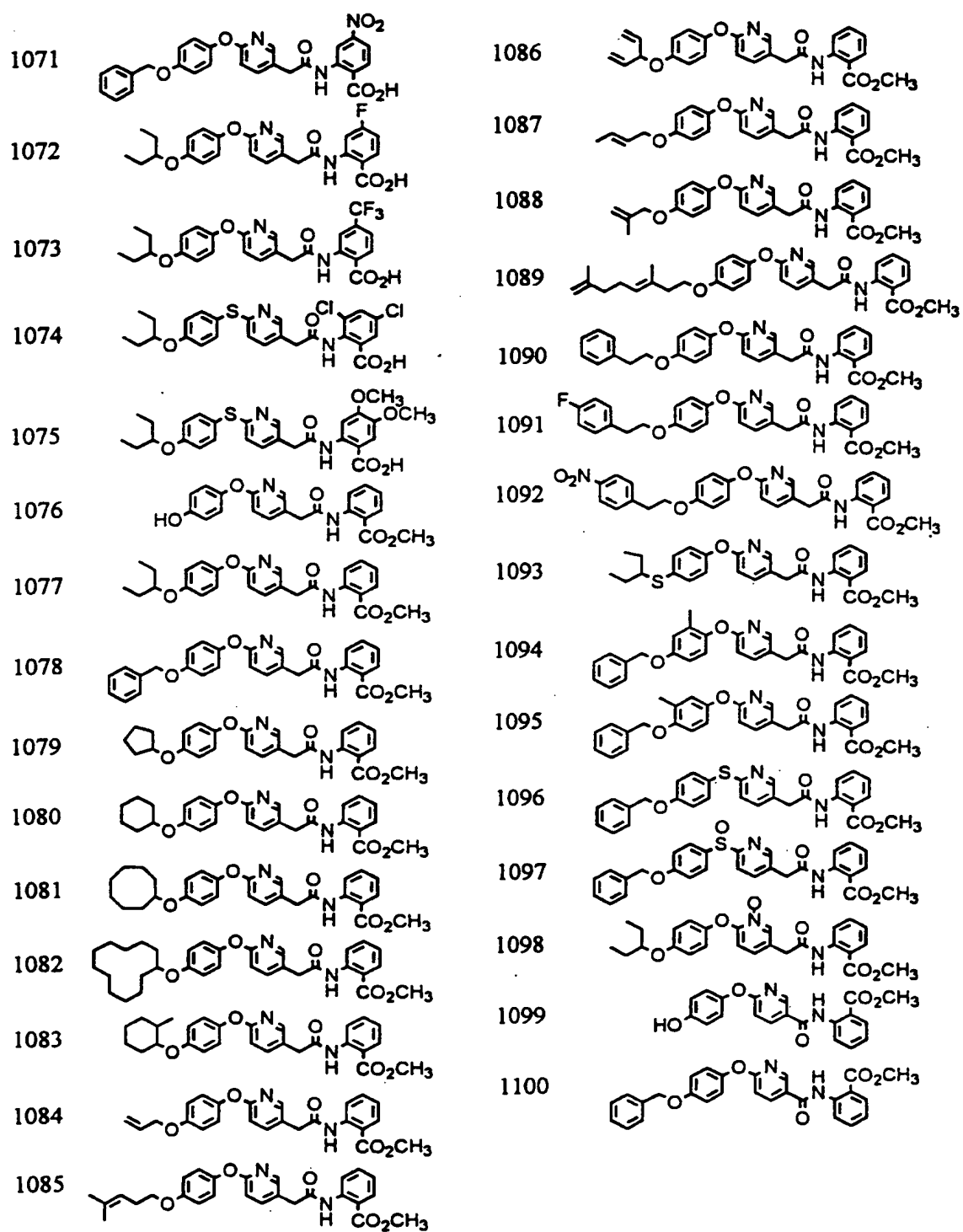
【表 3 6】

1011		1026	
1012		1027	
1013		1028	
1014		1029	
1015		1030	
1016		1031	
1017		1032	
1018		1033	
1019		1034	
1020		1035	
1021		1036	
1022		1037	
1023		1038	
1024		1039	
1025		1040	

【表 3 7】

1041		1056	
1042		1057	
1043		1058	
1044		1059	
1045		1060	
1046		1061	
1047		1062	
1048		1063	
1049		1064	
1050		1065	
1051		1066	
1052		1067	
1053		1068	
1054		1069	
1055		1070	

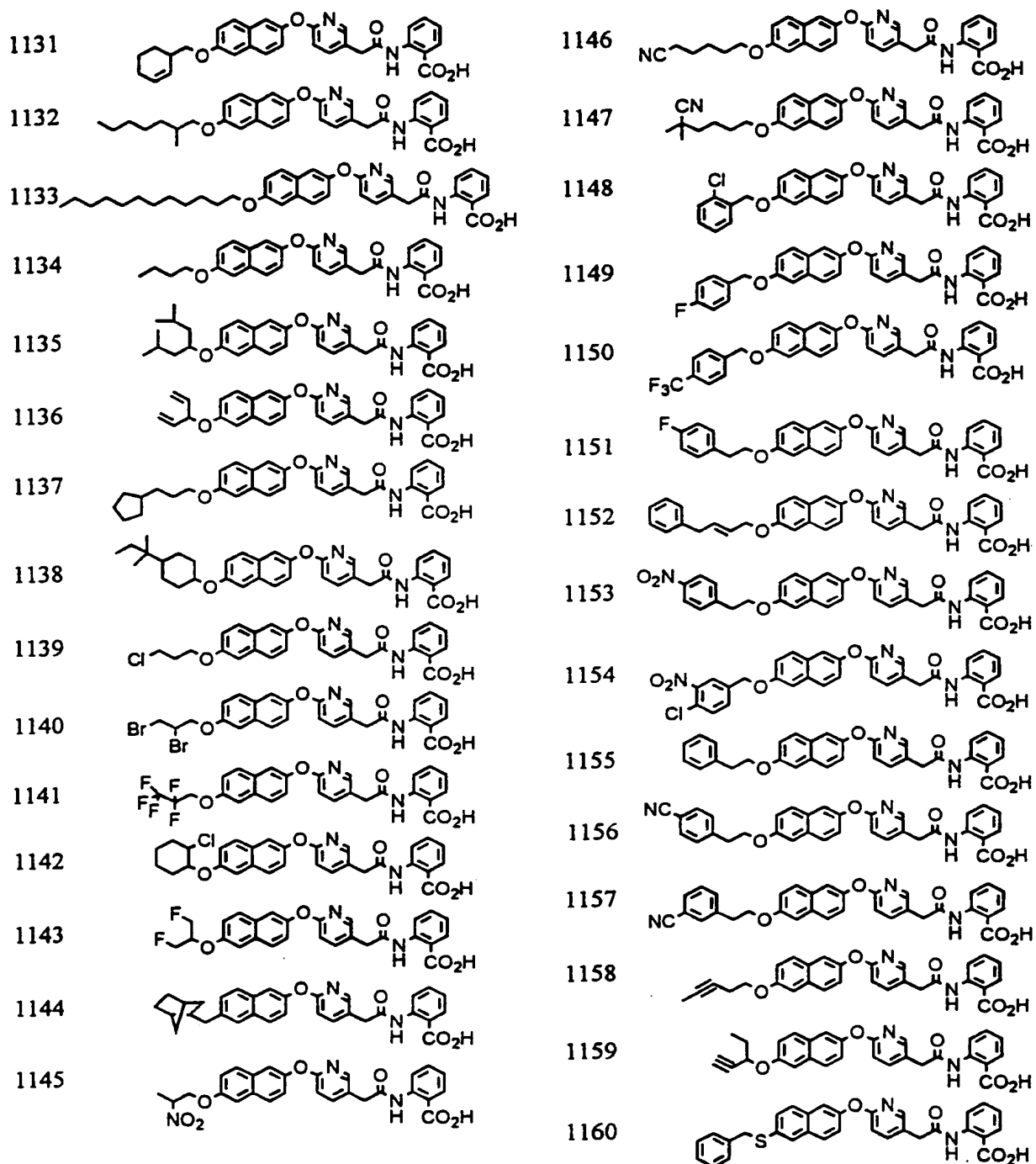
【表 3 8】



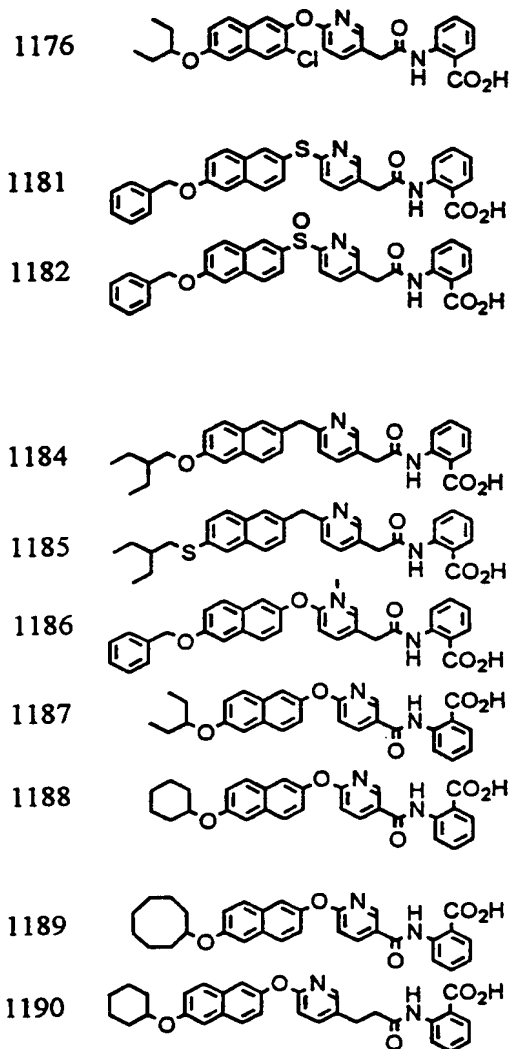
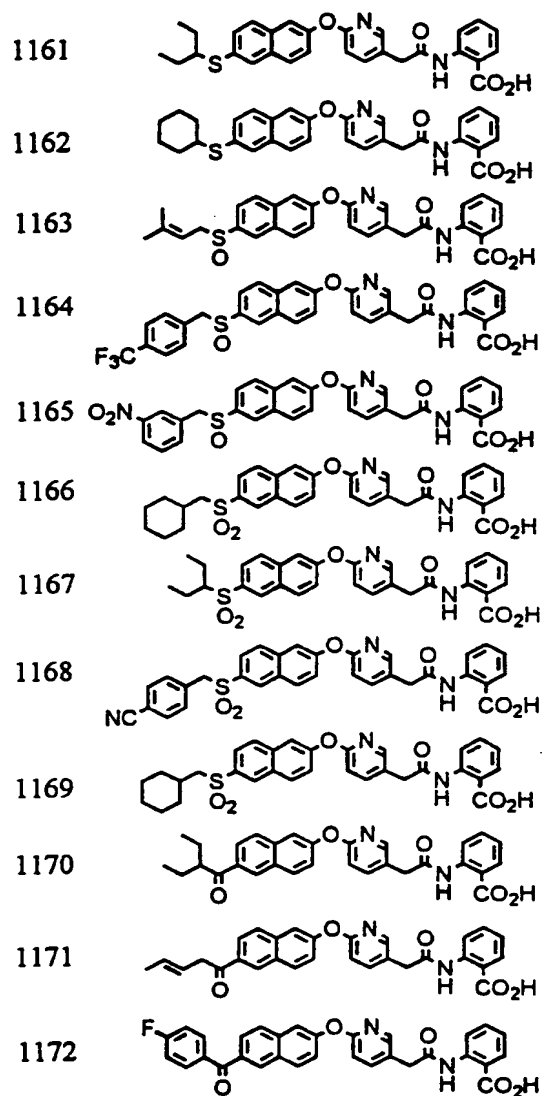
【表 3 9】

1101		1116	
1102		1117	
1103		1118	
1104		1119	
1105		1120	
1106		1121	
1107		1122	
1108		1123	
1109		1124	
1110		1125	
1111		1126	
1112		1127	
1113		1128	
1114		1129	
1115		1130	

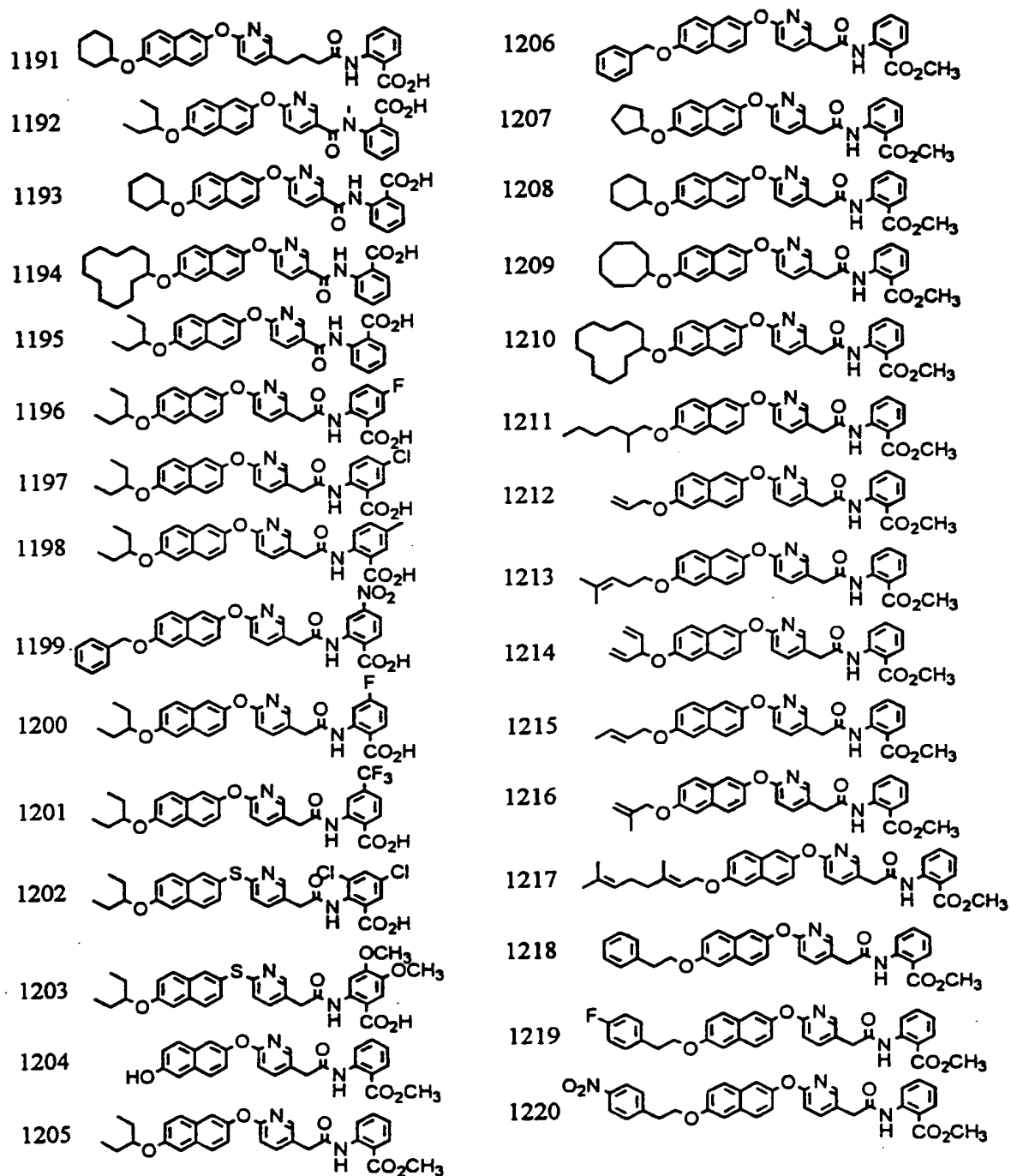
【表 4 0】



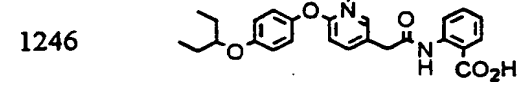
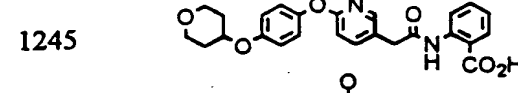
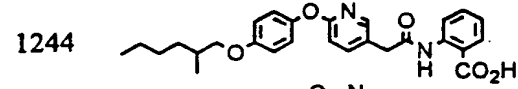
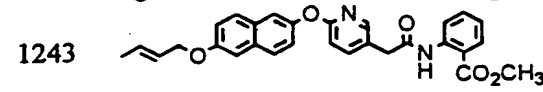
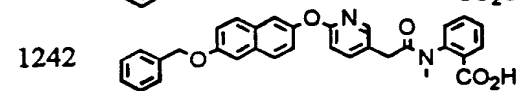
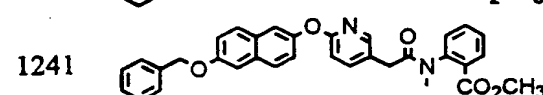
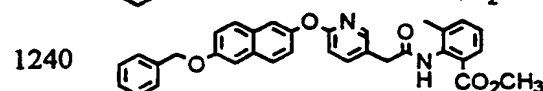
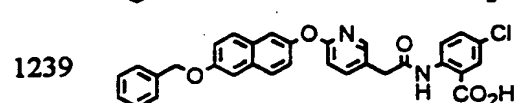
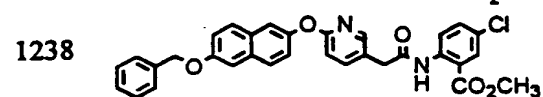
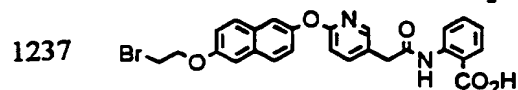
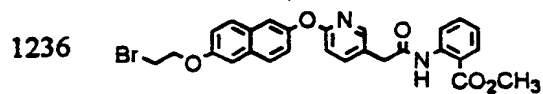
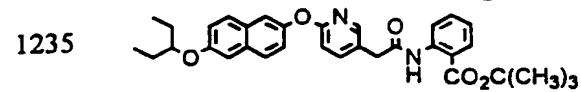
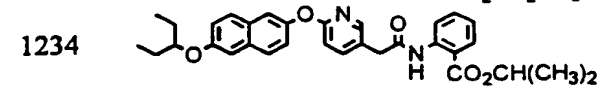
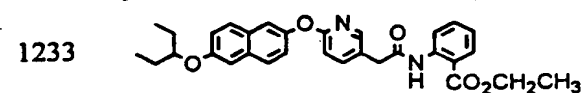
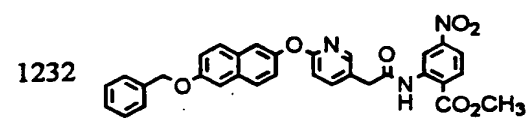
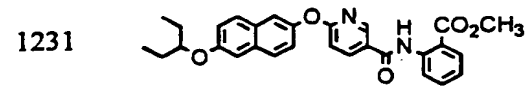
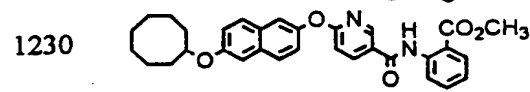
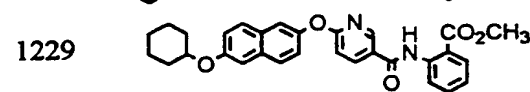
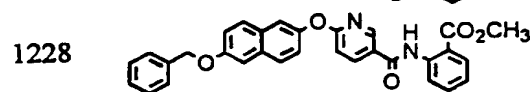
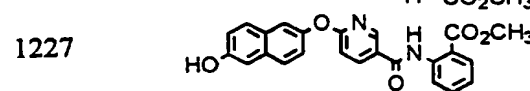
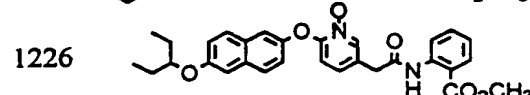
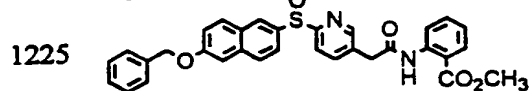
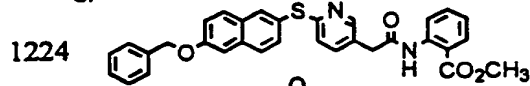
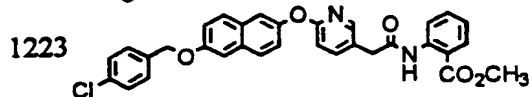
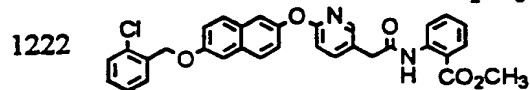
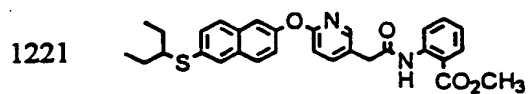
【表 4 1】



【表 4 2】



【表 4 3】





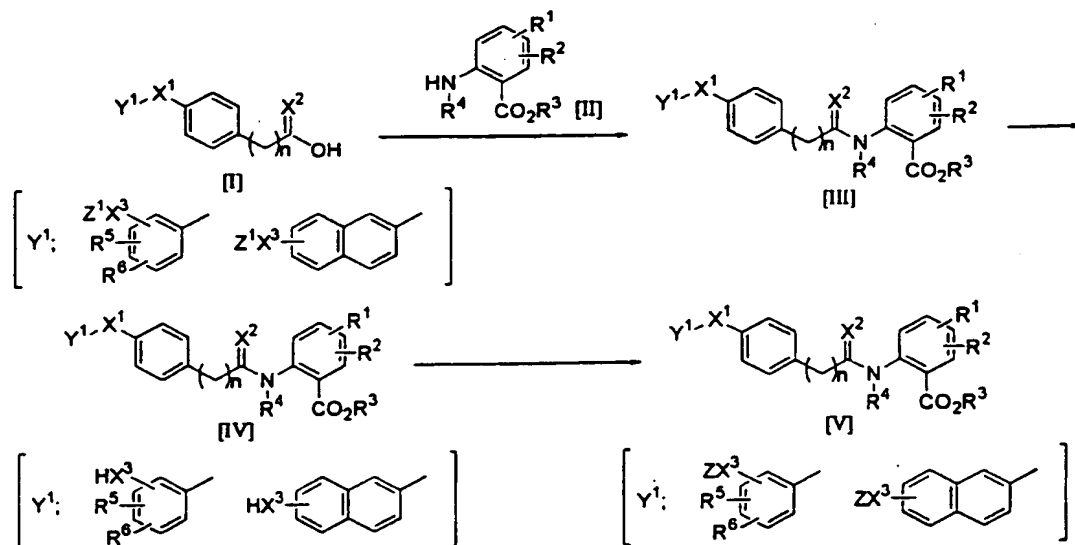
本発明のアントラニル酸誘導体は、強い細胞毒性活性および／または I g E 抗体産生抑制活性を有する。具体的には、細胞毒性活性に関しては、LC50もしくはGI50が5000nM以下、好ましくは0.05nM以上1000nM以下、更に好ましくは0.05nM以上500nM以下である。また、

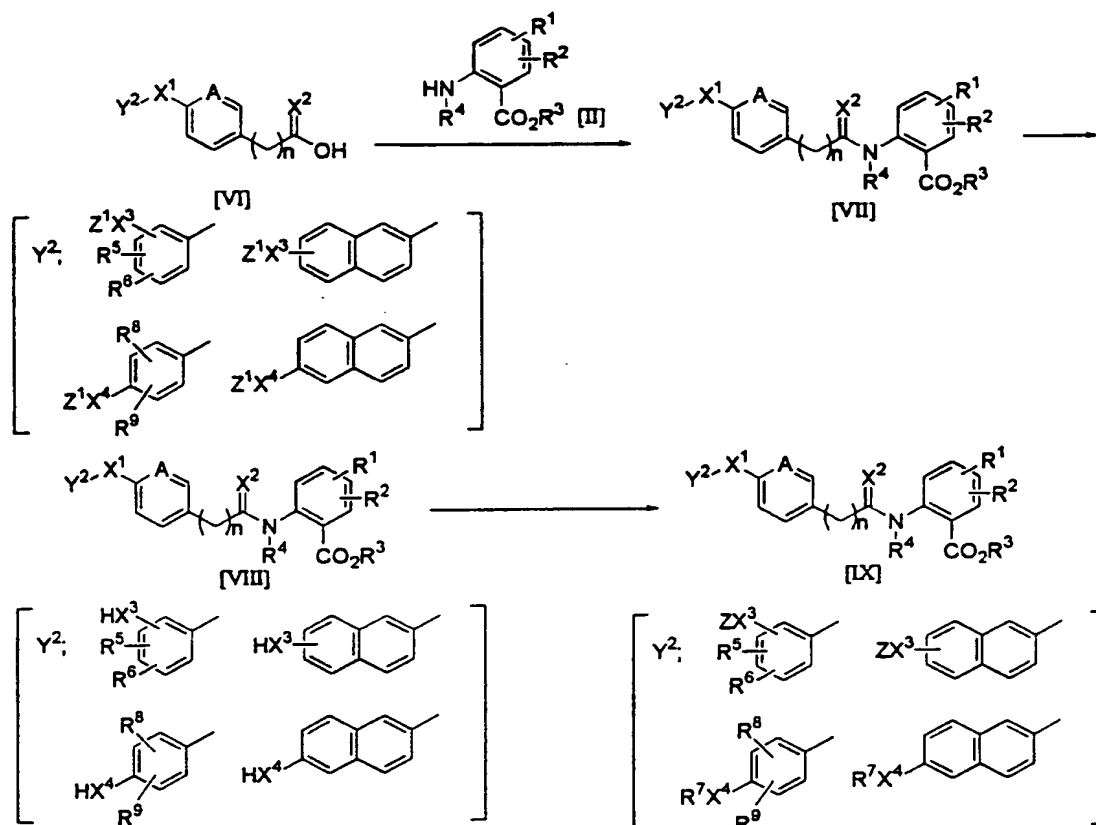
5 IgE抗体産生抑制活性に関してはIC50が1000nM以下、好ましくは0.05nM以上500 nM以下、更に好ましくは0.05 nM以上100 nM以下である。

このような優れた細胞毒性活性を有する本発明のアントラニル酸誘導体は、癌に対する臨床応用可能な治療剤として使用することが可能である。また、本発明のアントラニル酸誘導体は、更に優れた I

10 g E 抗体産生抑制活性を有しているため、それらの化合物のうち、その細胞毒性が比較的弱い化合物については、むしろ種々のアレルギー疾患に対する臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが適している。

15 なお、本発明による前記式(1)もしくは式(2)で示される誘導体またはその医薬上許容される塩の化合物は、例えば下記のスキームに従って製造することができる。





すなわち、 $\text{Z}^1\text{X}^3$ または $\text{Z}^1\text{X}^4$ で示される基（ $\text{Z}^1$ は水素原子またはベンジル基、ベンゾイル基、メトキシメチル基、アセチル基、トリメチルシリル基などの一般的な保護基あるいは式（3）-1、式（3）-2中で定義したZ基、もしくは式（5）-1、（5）-2で定義した $\text{R}^7$ 基を表す。）とカルボン酸を有するアリール誘導体 [I] または [VI] をアントラニル酸誘導体 [II] と適当な条件を用いてカップリングし、[I]、[VI] からそれぞれ [III]、[VII] を得ることができ、続いて [III]、[VII] の  $\text{Z}^1$  を脱保護し、それぞれ中間体 [IV]、[VIII] を得たのち、適当な反応により、[IV] に側鎖 Z を導入して [V] へ、もしくは [VIII] に側鎖 Z あるいは  $\text{R}^7$  を導入して [IX] へと導くことが可能である。 $-\text{CO}_2\text{R}^3$  がエステルの場合には、さらに必要に応じて、[V]、[IX] のエステルを加水分解

することで、カルボン酸体へと導くことが可能である。また、

[III]、[VII]において、 $Z^1$ が前定義のZまたは $R^1$ である場合は  
[III]、[VII]がそれぞれ目的物[V]、[IX]となり、 $-CO_2R^3$   
がエステルの場合には、さらに必要に応じて、[III]、[VII]のエ

5 ステルを加水分解することで、カルボン酸体へと誘導可能である。

なお、上記各式中のA、Z、 $X^1 \sim X^4$ 、 $R^1 \sim R^9$ およびnの定義  
は式(1)、式(2)、式(3)-1、式(3)-2、式(5)-  
1、式(5)-2の定義に同じである。出発物質である[I]、  
[VI]の製造方法には限定はなく、従来既知の方法によって得ること

10 ができる。

[V]、[IX]は具体的には以下のようにして合成可能である。

[I]あるいは[VI]と[II]の縮合法としては、酸ハライドを経  
由する方法と酸ハライドを経由しない活性化法とに大別され、いず  
れの手法も基本的には公知である。

15 酸ハライドを経由する場合、[I]、[VI]をDMF等の添加剤の  
存在下または非存在下、適当な溶媒中（たとえば、塩化メチレン、  
テトラヒドロフラン等）で塩化オキザリル、塩化チオニルなどの適  
当なハロゲン化剤を作用させて、酸ハライドを生成させ、これを適  
当な塩基（たとえば、トリエチルアミン、炭酸カリウム等）の存在  
20 下あるいは非存在下に[II]と反応させることで、[I]と[II]、  
[VI]と[II]からそれぞれ[III]、[VII]を得ることができる。

一方、酸ハライドを経由しない活性化法では、混合酸無水物類、  
カルボジイミド類、イミダゾール化剤、ハロリン酸エステル類、シ  
アノリン酸エステル類などの適当な活性化剤を用いて、適当な溶媒  
25 中（たとえば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等）で[I]、  
[VI]を活性化し、これと[II]を反応させることで、[I]と

[II]、[VI]と[II]からそれぞれ[III]、[VII]を得ることがで

きる。

[III]、[VII]の $Z^1$ は $Z^1X^3$ では $Z$ 、 $Z^1X^4$ では $R^1$ そのものでもよいが、 $X^3$ が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{21}-$ 、 $-(C=O)NR^{21}$

- (この場合、カルボニル基が式(3)-1、式(3)-2、中のベンゼン環あるいはナフタレン環に結合しており、 $R^{21}$ の定義は式(3)-1、式(3)-2に同じである)あるいは $X^4$ が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-(C=O)NR^{23}-$ (この場合、カルボニル基が式(5)-1、式(5)-2中のベンゼン環あるいはナフタレン環に結合しており、 $R^{23}$ の定義は式(5)-1、式(5)-2に同じである)の場合、適当な保護基(たとえば、 $X^3$ あるいは $X^4$ が $-O-$ の場合はベンジル基、アリル基などのエーテル類、 $t$ -ブチルジメチルシリル基などのシリルエーテル類、ベンゾイル基などのエステル類、アリルカルボナートなどのカルボナート類等； $-S-$ の場合はベンジル基などのチオエーテル類、ベンゾイル基などのチオエステル類、 $t$ -ブチルカルボナートなどのチオカルボナート類等； $-NR^{21}-$ 、 $-NR^{23}-$ の場合はベンジル基、ホルミル基等； $-(C=O)NR^{21}$ 、 $-(C=O)NR^{23}$ の場合は $t$ -ブチルジメチルシリルオキシ基、メチルチオ基等が挙げられる。)を用いれば、脱保護した後、[IV]、[VIII]を中間体として用いることが可能であり、
- [IV]に $Z$ を導入して[V]を、もしくは[VIII]に $Z$ あるいは $R^1$ を導入して[IX]を得ることができ、合成展開が容易である。たとえば、[III]、[VII]において、 $X^3$ 、 $X^4$ が $-O-$ の場合には $Z^1$ としてベンジル基を用いれば、水素添加することで、[III]、[VII]からそれぞれ脱ベンジル化した中間体[IV]、[VIII]が得られる。更に
- [IV]に $Z$ を導入して[V]を、[VIII]に $Z$ あるいは $R^1$ を導入して[IX]とすることができる。この場合、合成取り扱い上、 $R^3$ は式(1)、式(2)で定義した基の中でも、 $C1 \sim C4$ の炭化水素基

であることが好ましい。言い換えれば、式(1)、式(2)中、 $R^3$ が水素原子の化合物は中間体[IV]にZ基を、[VIII]にZ基あるいは $R^1$ 基を導入した後、 $CO_2R^3$ (すなわちここでの $R^3$ はC1～C4の炭化水素基を表わしている。)を加水分解して得る方法が好ましい。

[IV]または[VIII]に式(3)-1、式(3)-2で挙げられているZ基あるいは式(5)-1、式(5)-2で挙げられている $R^1$ 基を導入する方法は特に限定しないが、たとえば、 $ZX^5$ 、 $R^1X^5$ などの反応剤を用いて導入することができる。具体的には、 $X^3$ 、  
10  $X^4$ が-O-の場合、 $ZX^5$ もしくは $R^1X^5$ の例としてアルコールまたはハロゲン化アルキル等を挙げることができる。アルコールを用いた場合には、 $ZOH$ あるいは $R^1OH$ 、トリフェニルホスフィン(他にトリブチルホスフィン等で代用可能)、アゾジカルボン酸ジエチル[他にアゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1-アゾビス  
15 (N,N-ジメチルホルムアミド)で代用可能]を用い、適当な溶媒中(たとえば、N-メチルモルホリン、テトラヒドロフラン等)、適当な温度条件下で光延反応およびその類似反応を行なうことにより、Z基を導入した目的化合物[V]、[Z]または $R^1$ 基を導入した[IX]へと導くことができる。また、ハロゲン化アルキル等すなわち  
20  $X^5$ が脱離基としてのハロゲン原子を用いる場合には、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの適当な塩基存在下で適当な溶媒中(たとえば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン等)、適当な温度条件下で反応を行なうことで、目的化合物[V]、[IX]へと導くことができ  
25 る。

$X^3$ が $-NR^{21}-$ あるいは $X^4$ が $-NR^{23}-$ の場合、具体的には $X^3$ 、 $X^4$ が-O-の場合と同様に前述の反応により、式(3)-1、

式(3)-2で挙げられているZ基、もしくは式(5)-1、式(5)-2で挙げられているR<sup>7</sup>基の導入が可能である。X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>が-S-の場合には、ZX<sup>3</sup>としてハロゲン化アルキル誘導体等が挙げられる。また、[V]または[IX]中のZ基に-NH-、-NH<sub>2</sub>、  
5 -CO<sub>2</sub>H、-OH、-SHなどを含み、さらにこれら官能基に置換基を導入した化合物を合成する場合は事前に、-NH-、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-OH、-SHに適当な保護基を導入したZ<sup>2</sup>X<sup>3</sup>(Z<sup>2</sup>は特に定義しないが、側鎖中の-NH-、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-OH、-SHに適当な保護基を導入した基を表わす。)を合成しておき、  
10 これと[IV]あるいは[VIII]を前述の方法で反応させてZ<sup>2</sup>基を導入した後、Z<sup>2</sup>基中の-NH-、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-OH、-SHの保護基を除去したのち、これを中間体として用い、各種の置換基を導入することで、新たなZ基を有する目的物へと誘導できる。  
-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>がエステルの場合には、更に必要に応じて、エステル-  
15 CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>を加水分解し、カルボン酸体へと誘導できる。

具体的な例としては、トランス-4-アミノシクロヘキサノールのアミノ基を事前にベンジル基で保護し、ジベンジル体とし、これを中間体[IV]または[VIII]と光延反応させた後、脱ベンジル化してアミノ体とし、これに導入したい基を有する試薬、たとえば酸クロリド、スルホンクロリド等を反応させて、目的物としてアミド体、スルホンアミド体等を得ることができる。-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>がエス  
20 テルの場合、さらに必要に応じて、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>を加水分解し、カルボン酸体が得られる。この場合も合成取り扱い上、R<sup>3</sup>は式(1)、式(2)中の前定義の中でもC1~C4の低級炭化水素基であることが好ましく、言い換えれば、R<sup>3</sup>が水素原子の化合物は-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>を加水分解して得る方法が好ましい。

X<sup>1</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>が-(S=O)-、-(O=S=O)-、AがN→Oのい

ずれかを含む化合物は対応する  $X^1$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  が S、または A が N の化合物をそれぞれ酸化することで得られる。この場合、S、N を酸化する段階に限定はないが、たとえば、酸化前の化合物 [V] または [IX] に一般的な酸化剤、たとえば、過酸化物、NBS 等を酸化剤として用いて、酸化体である目的物を得ることができる。

$X^3$ 、 $X^4$  が  $-(C=O)-$  の化合物は、たとえば、反応段階に限定はないが、フリーデルクラフツ反応を用いて、ZCO あるいは  $R^7CO$  を導入することで合成可能である。または、式 (3) - 1、式 (3) - 2、式 (5) - 1、式 (5) - 2 のベンゼン環またはナフタレン環の  $X^3$  あるいは  $X^4$  に対応する位置にカルボン酸がある化合物を用いれば、カルボン酸をカルボジイミダゾールなどで活性化し、N-メトキシ-N-メチルアミンによりアミド化したものに Z 基または  $R^7$  基のグリニャール試薬あるいはリチウムアニオンを反応させることでケトンに変換することができる。式 (3) - 1、式 (3) - 2、式 (5) - 1、式 (5) - 2 の  $X^3$  あるいは  $X^4$  に対応する位置にカルボン酸がある原料が入手不可能な場合は、たとえば、対応する位置にメチル基、アルデヒド、または  $-CH_2OH$  があれば、これらの酸化によりカルボン酸へと導くことが可能である。また、対応する位置にシアノ基があれば、これを加水分解することで、カルボン酸を得ることが可能である。さらには対応する位置に水素原子しかない場合でも、二酸化炭素によるカルボキシル化等によってもカルボン酸へと導くことが可能である。

$X^3$  が  $-NR^{21}(C=O)$  あるいは  $X^4$  が  $-NR^{23}(C=O)$  (この場合、 $-NR^{21}(C=O)$  の N が式 (3) - 1、式 (3) - 2 中のベンゼン環あるいはナフタレン環に結合しており、 $-NR^{23}(C=O)$  の N が式 (5) - 1、式 (5) - 2 中のベンゼン環あるいはナフタレン環に結合している。  $R^{21}$  の定義は式 (3) - 1、式 (3) - 2 中、

$R^{23}$  の定義は式 (5) - 1、式 (5) - 2 中に同じである。) の場合、たとえば反応段階は限定しないが、[IV]、[VIII]において、 $-X^3H$  が  $-NHR^{21}$  である場合には [IV]、[VIII]に  $ZCO_2H$  の酸クロリド、または活性化したものを、[VIII]において、 $-X^4H$  が  $-NHR^{23}$  である場合には [VIII]に  $R^7CO_2H$  あるいは  $ZCO_2H$  の酸クロリド、またはそれらを活性化したものを反応させることで目的物 [V]、[IX]を合成することが可能である。

$X^3$  が  $-(C=O)NR^{21}$  あるいは  $X^4$  が  $-(C=O)NR^{23}$  (この場合、 $-(C=O)NR^{21}$  のカルボニル基が式 (3) - 1、式 (3) - 2 のベンゼン環あるいはナフタレン環に結合しており、 $-(C=O)NR^{23}$  のカルボニル基が式 (5) - 1、式 (5) - 2 のベンゼン環あるいはナフタレン環に結合している。 $R^{21}$  の定義は式 (3) - 1、式 (3) - 2 中、 $R^{23}$  の定義は式 (5) - 1、式 (5) - 2 中に同じである。) の場合、例えば、反応段階は限定しないが、式 (3) - 1、式 (3) - 2、式 (5) - 1、式 (5) - 2 の  $X^3$  あるいは  $X^4$  に対応する位置にカルボン酸がある化合物を用いれば、カルボン酸をカルボジイミダゾール、または塩化オキサリル等で活性化させたものに対応するアミンをカップリングさせることで合成可能である。

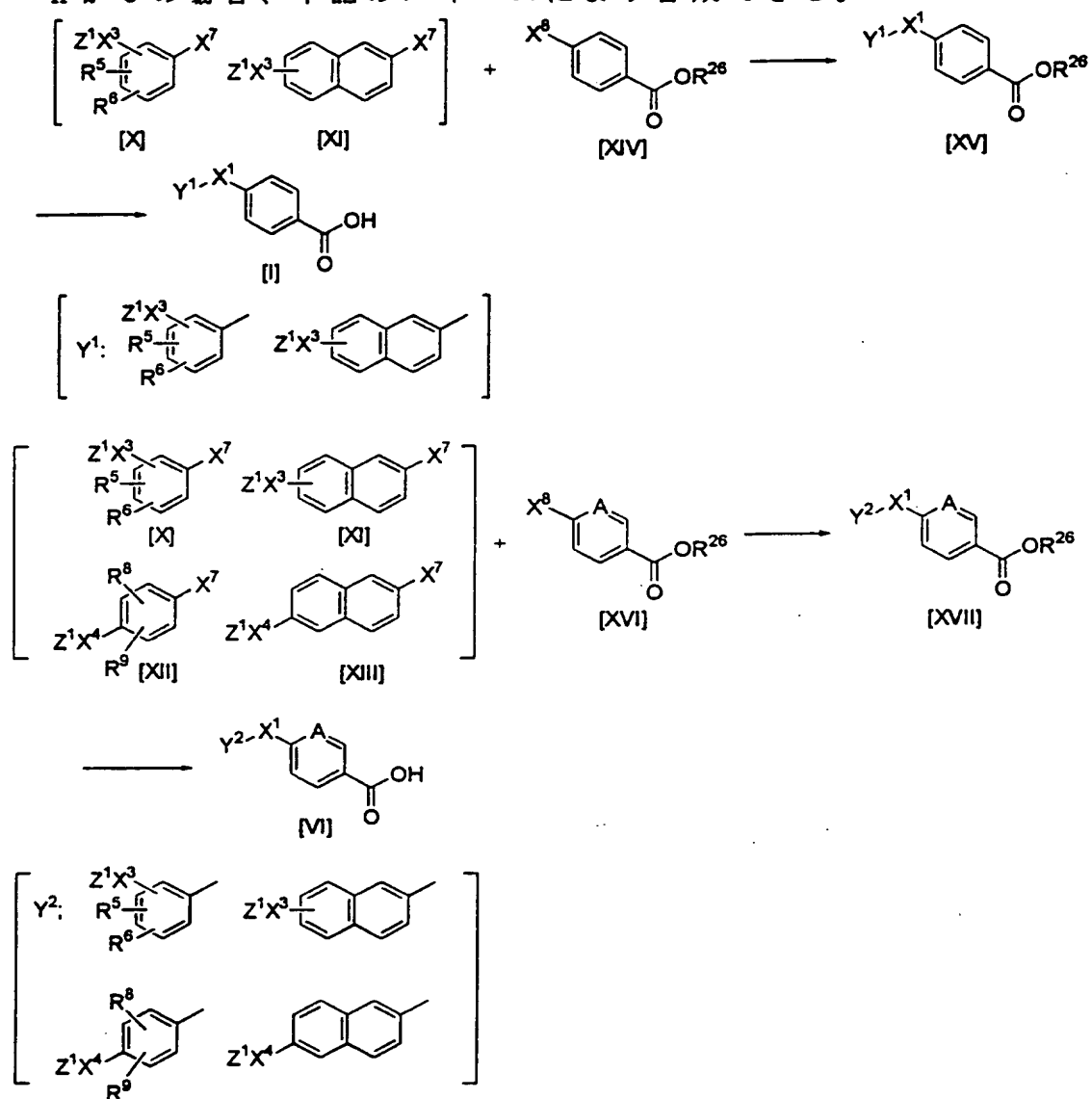
$R^4$  がアルキル基の場合は、合成法は限定しないが、上記スキーム中、アントラニル酸誘導体 [II] を [I] あるいは [VI] とカップリング前に一般的なアルキル化剤、例えばヨウ化アルキルなどのハロゲン化アルキル等の試薬を用いて  $N$ -アルキル化しておき、それを [I] あるいは [VI] とカップリングし、合成することが好ましい。

上記スキームの原料である化合物 [I]、[VI] の合成法については特に限定しないが、国際出願 WO 95 / 32943、国際出願 97 / 19910 記載の方法を参考にするか、または以下に記載の方



法によって合成できる。

$n$  が 0 の場合、下記のスキームにより合成できる。



上記スキーム中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{A}$ は式 5 (1)、式 (2)、式 (3) - 1、式 (3) - 2、式 (5) - 1、式 (5) - 2 中の定義に同じである、 $\text{Z}^1$ は前述の定義に同じである。 $\text{R}^{26}$ は水素原子あるいは C 1 ~ C 4 の炭化水素基である。

上記スキームに示されるように、 $\text{X}^7$ を求核部位とした [X] [XI]、[XII]、[XIII] に適当な塩基試薬、適当な溶媒を用いて  $\text{X}^8$ がハ

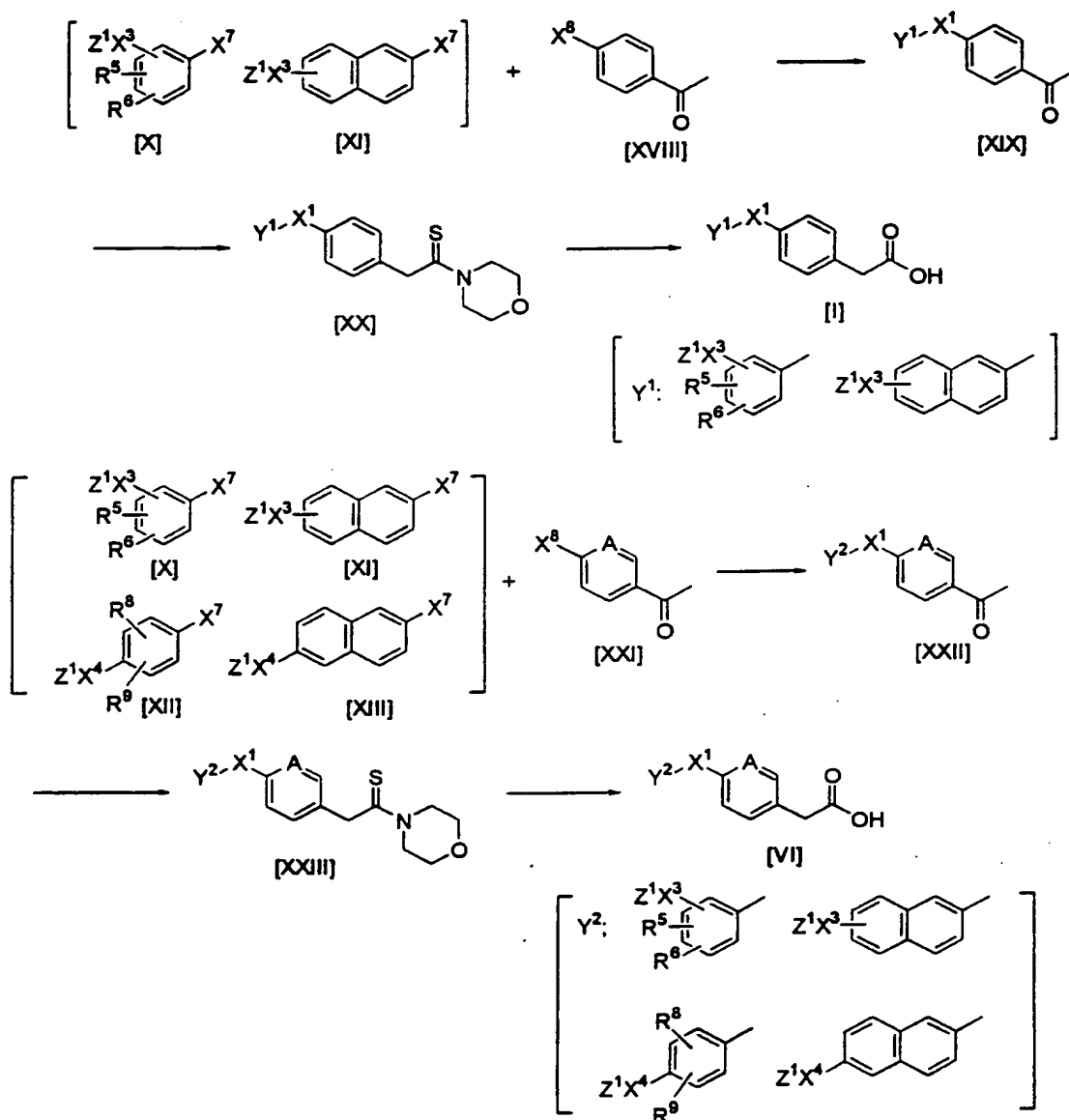
ロゲン原子等の適当な脱離基を有する [XIV] あるいは [XVI] とカップリングして、[X] または [XI] を [XIV] とカップリングして [XV] を、[X] [XI]、[XII]、[XIII] のいずれかと [XVI] とカップリングして [XVII] を合成できる。R<sup>26</sup>が炭化水素基の場合は  
5 エステル加水分解することで [XV]、[XVII] からそれぞれカルボン酸 [I]、[VI] を得ることができる。具体的には以下のようにして合成できる。

化合物 [X]、[XI] と化合物 [XIV] を反応させて、化合物 [XV] を得る場合、X<sup>1</sup> が -O- または -S- の場合、X<sup>7</sup> が -OH または -SH  
10 である [X] あるいは [XI] を X<sup>8</sup> が F である [XIV] と炭酸カリウムなどの適当な塩基試薬存在下（その他には例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる）、N，N-ジメチルアセトアミドなどの適当な溶媒中（その他には例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等が挙げられ  
15 る）、室温～加熱下の適当な温度条件下で反応させることで [XV] を合成できる。この場合、[XIV] の R<sup>26</sup> は合成取り扱い上、C 1～C 4 炭化水素基であることが好ましい。言い換えれば、[XV] をエステル加水分解してカルボン酸 [I] を得る方法が好ましい。

[X]、[XI]、[XII]、[XIII] のいずれかと [XVI] を反応させて、化合物 [XVII] を得る場合、X<sup>1</sup> が -O- または -S- の場合、X<sup>7</sup> が -OH または -SH である [X]、[XI]、[XII]、[XIII] を X<sup>8</sup> が -C 1 である [XVI] と水素化ナトリウムなどの適当な塩基試薬存在下（その他には例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる）、N，N-ジメチルホルムアミドなどの適  
20 当な溶媒中、0℃～加熱下の適当な温度条件下で反応させることで [XVII] を合成できる。この場合も [XVI] の R<sup>26</sup> は合成取り扱い上、C 1～C 4 炭化水素基であることが好ましい。言い換えれば、

[XVII] をエステル加水分解してカルボン酸 [VI] を得ることが好ましい。

$n$  が 1 の場合、下記スキームにより合成できる。



5

上記スキーム中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $X^1$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $A$  は式 (1)、式 (2)、式 (3) - 1、式 (3) - 2、式 (5) - 1、式 (5) - 2 中の定義に同じであり、 $Z^1$  は、前述の定義に同じである。

上記スキームに示されるように、 $X'$ を求核部位とした  $[X]$ 、

$[XI]$ 、 $[XII]$ 、 $[XIII]$  に適当な塩基試薬を用い、適当な溶媒を用いて  $X^*$  がハロゲン原子等の適当な脱離基を有する  $[XVIII]$  または  $[XXI]$  とカップリングして、 $[X]$ 、 $[XI]$  から  $[XIX]$  を、あるいは  $[X]$ 、 $[XI]$ 、 $[XII]$ 、 $[XIII]$  から  $[XXII]$  を合成し、これを転位反応により、 $[XIX]$  からチオアミド  $[XX]$  を、あるいは  $[XXII]$  から  $[XXIII]$  を合成できる。さらに  $[XX]$ 、 $[XXIII]$  を加水分解することでそれぞれ  $[I]$ 、 $[VI]$  を合成できる。具体的には以下のように合成できる。

- 10  $[X]$  あるいは  $[XI]$  を  $[XVIII]$  とを反応させて、 $[XIX]$  を得る場合、 $X'$  が  $-O-$  または  $-S-$  の場合、 $X'$  が  $-OH$  または  $-SH$  である  $[X]$  あるいは  $[XI]$  を  $X^*$  が  $-F$  である  $[XVIII]$  と炭酸カリウムなどの適当な塩基試薬存在下（その他にはたとえば、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる）、 $N$ 、  
15  $N$ -ジメチルアセトアミドなどの適当な溶媒中、室温～加熱下の適当な条件下で反応させることで  $[XIX]$  を合成できる。これを  $S$  とモルホリン存在下、加熱して転位反応させ、チオアミド  $[XX]$  とし、さらに加水分解することで  $[I]$  を得ることができる。

- $[X]$ 、 $[XI]$ 、 $[XII]$ 、 $[XIII]$  のいずれかと  $[XXI]$  を反応させて、  
20  $[XXII]$  を得る場合、 $X'$  が  $-O-$  または  $-S-$  の場合、 $X'$  が  $-OH$  または  $-SH$  である  $[X]$ 、 $[XI]$ 、 $[XII]$ 、 $[XIII]$  のいずれかを  $X^*$  が  $-Cl$  である  $[XXI]$  と水素化ナトリウムなどの適当な塩基試薬存在下（その他にはたとえば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。）、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド  
25 ドなどの適当な溶媒中、 $0^\circ\text{C}$ ～加熱下の適当な温度条件下で反応させることで  $[XXII]$  を合成できる。これを  $S$  とモルホリン存在下、加熱して転位反応させ、チオアミド  $[XXIII]$  とし、さらに加水分

解することで [VI] を得ることができる。

また、[I] あるいは化合物 [VI] において、 $n$  が 2 または 3、 $X^1$  が  $-O-$  または  $-S-$  の場合、合成法は限定しないが、論文ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J. Med. Chem) 5 40 巻、4 号、395 項～407 項 (1997 年) に記載されるカップリング法、または類似の方法を参考にすることで合成できる。

同様に [I] または [VI] において、 $n$  が 0～3、 $X^1$  が  $-(C=O)-$ 、 $-CH_2-$  の場合についても、合成法は限定しないが、論文ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J. Med. Chem) 10 m) 40 巻、4 号、395 項～407 項 (1997 年) に記載されるカップリング法、または類似の方法を参考にすることで合成できる。

本発明のアントラニル酸誘導体、その医薬上許容される塩は経口的にあるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、経鼻、点眼等 15 の非経口的または吸入によって投与することができる。

経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、20 ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

丸剤、顆粒剤、散剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

25 液剤、懸濁剤、シロップ剤は例えば、トリカプリリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類；エタノール等のアルコール類；水；トウモロコシ油、綿実油、ココナッツ油、アーモンド油、落花

生油、オリーブ油等の植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。

カプセル剤は顆粒剤、散剤、あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成型される。

- 5 静脈内、皮下、筋肉内投与の剤型としては、無菌の水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は、例えば生理食塩水などが用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射しうる有機エステルなどが用いられる。
- 10 これらの製剤には必要に応じて等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤などが添加され、またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。
- 15 経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール；ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成型される。
- 20 直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の座剤が用いられる。
- 経鼻による投与の製剤は、液状または粉末状の組成物として与えられる。液状剤の基剤としては水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、
- 25 粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、水吸収性のものが好ましく、例えば水易溶性のポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリアクリル酸アンモニウムなどのポリ

アクリル酸塩類；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース低級アルキルエーテル類；ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルランなどが、また水難溶性の結晶セルロース、 $\alpha$ -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース類；ヒドロキシプロピル澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース、アミロペクチン、ペクチンなどの澱粉類；ゼラチン、カゼイン、カゼインナトリウムなどのたんぱく類；アラビアガム、トラガントガム、グルコマンナンなどのガム類；ポリビニルポリピロリドン、架橋ポリアクリル酸およびその塩、架橋ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタアクリレートなどの架橋ビニル重合体類等が挙げられ、これらを混合して用いてもよい。さらに、粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

点眼剤の剤型としては、水性あるいは非水性点眼剤がある。水性点眼剤は溶剤に滅菌精製水、生理食塩水、あるいは適当な水性溶剤を用いるもので、溶剤に滅菌精製水のみを用いた水性点眼液；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の粘漿剤を加えた粘性点眼液；界面活性剤や高分子増粘剤等の懸濁剤を加えた水性懸濁点眼液；非イオン性界面活性剤などの可溶化剤を加えた可溶化点眼液等がある。非水性点眼剤は溶剤に注射用非水性溶剤を用いるもので、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール等を用いた非水性点眼液；モノステアリン酸アルミニウムなどの揺変膠質を用いて懸濁した非水性懸濁点眼液等がある。これらの製剤には必要

に応じて等張化剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、安定剤などを添加することができる。またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

また、点眼剤以外で眼に投与する剤型として、ワセリン等を用いて成型した眼軟膏剤；希ヨードチンキ、硫酸亜鉛溶液、塩化メチルロザニリン液等を用いた塗布液剤；有効成分の微粉末を直接投与する散布剤；有効成分を適当な基剤または素材に配合あるいは含浸させ、

これを眼瞼内などに挿入して用いるインサート剤などがある。

また吸入のためには、有効成分と慣用の製薬賦形剤との溶液または懸濁液が用いられ、例えば吸入用エアゾルスプレーとして使用される。また乾燥粉末状の有効成分を肺と直接接触できるようにする吸入器または他の装置によっても投与することができる。

本発明における化合物の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の状態、年齢、性別、体重等により異なる。経口投与では0.1～1000mg/日/人程度で、好ましくは1～300mg/日/人であり、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では0.1～100mg/日/人程度で、好ましくは0.1～30mg/日/人であり、このような条件を満足するように製剤するのが好ましい。

また本発明化合物を予防剤として用いる場合には、予防剤の投与方法として従来公知の方法に従い、例えばこのような製剤を各症状に応じて予め投与することができる。

本発明のアントラニル酸誘導体は、以下の実施例に示す通り、増殖性の強いL929細胞に対して低濃度でその増殖を抑制する。また、その他の種々のヒト培養癌細胞の増殖に対しても同じく低濃度でそ



の増殖を抑制することができるため制癌剤として非常に有用な化合物である。また、更に以下の実施例に示す通り、例えば抗原非特異的な刺激（IL-4 + IL-10（インターロイキン10） + anti CD40 Ab（抗CD40抗体））によるヒトリンパ球からの  
5 IgE抗体産生をも抑制する。したがって本発明のアントラニル酸誘導体はIgE抗体産生に起因する、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギー、蕁麻疹、潰瘍性大腸炎、好酸球性胃腸炎、薬剤性発疹などのアレルギー疾患に対  
10 する予防剤および／または治療剤としても有用である。

## 実施例

本発明を以下に示す参考例、実施例によって具体的に説明する。

実施した化合物群は以下に示すが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。また、カルボン酸、水酸基、アミンおよび

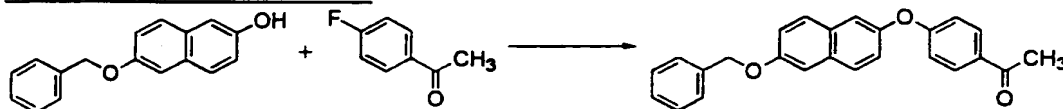
- 5 アミド由来の<sup>1</sup>H-NMRピークは観測されない場合がある。また、特に記述していないが、アミン体の場合は塩酸塩である場合もあり得る。

以下の参考例、実施例に「同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。」とある場合、用いた試薬は生成物から類推される基質を用いて合成される。ただし、予測しづ  
10 らい場合は一部、基質も明記した。これらの反応では、反応温度、反応時間、精製法には多少の相違はある。

## [参考例 1]

## 1-(4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)エ

## 15 タン-1-オンの合成



- 窒素雰囲気下、6-ベンジルオキシ-2-ナフトール (500 mg, 2.00 mmol) と炭酸カリウム (553 mg, 4.00 mmol) の乾燥 N, N-ジメチルアセトアミド (12 ml) 溶液に 4-フルオロアセトフェノン (969  $\mu$ l, 8.00 mmol) を加え、150℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% クエン酸を加え、塩化メチレンで抽出、水洗、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (707 mg, 1.92 mmol) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。

- 25 収率 96%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  7.94 (d, 2H, J=8.88 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.91

Hz), 7.68(d, 1H, J=9.88 Hz), 7.51-7.19(m, 9H), 7.02(d, 2H, J=8.91 Hz), 5.19(s, 2H), 2.57(s, 3H).

[ 参考例 2 ]

- 5 参考例 1 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

1-(4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン

収率 73%

- 10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 2.56(s, 3H), 5.07(s, 2H), 6.97(m, 6H), 7.42(m, 5H), 7.91(m, 2H).

4-(4-ベンジルオキシフェニルオキシ)安息香酸メチル

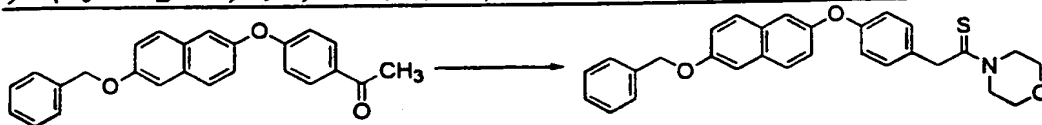
収率 55%

- 15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 7.97(d, 2H, J=8.90 Hz), 7.31-7.46(m, 5H), 7.00(s, 4H), 6.93(d, 2H, J=8.90 Hz), 5.07(s, 2H), 3.89(s, 3H).

但し、この場合、4-フルオロアセトフェノンの代わりに4-フルオロ安息香酸メチルを使用した。

20 [ 参考例 3 ]

1-(モルホリン-4-イル)-2-(4-(6-ベンジルオキシフェノキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)エタン-1-チオンの合成



- 窒素雰囲気下、参考例 1 で得られた 1-(4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)エタン-1-オン(3.6g, 9.77mmol)をモルフォリン(15 ml)に溶解し、硫黄(1.57 g, 48.8

mmol)を加え、120℃で18時間攪拌した。反応終了後、反応液にメタノールを加え、生じた沈殿をろ過し、沈殿物を表題化合物(3.73 g, 7.94 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。

収率 81%

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 7.72(d, 1H, J=8.91 Hz), 7.63(d, 1H, J=9.88 Hz), 7.50-7.18(m, 11H), 6.99(d, 2H, J=8.59 Hz), 5.18(s, 2H), 4.36(t, 2H, J=4.94 Hz), 4.33(s, 2H), 3.76(t, 2H, J=4.78 Hz), 3.67(t, 2H, J=4.94 Hz), 3.46(t, 2H, J=4.78 Hz).

10 [参考例4]

参考例3と同様の方法により、対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

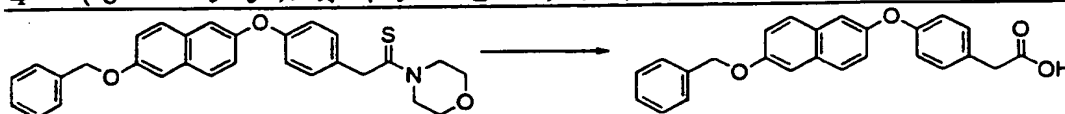
1-(モルホリン-4-イル)-2-(4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル)エタン-1-チオン

15 収率 84%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 7.23-7.46(m, 7H), 6.96(m, 6H), 5.05(s, 2H), 4.34(m, 2H), 4.30(s, 2H), 3.74(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.45(m, 2H).

20 [参考例5]

4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフトキシ)フェニル酢酸の合成



- 参考例3で得られた1-(モルホリン-4-イル)-2-(4-(6-ベンジルオキシフェノキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)エタン-1-チオン(3.73 g, 7.94 mmol)の70%エタノール(50 ml)溶液に50%水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、100℃で一晩攪拌し
- 25

た。反応終了後、反応液に6 N塩酸を加え、pH 2程度にした後、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、得られた粗体をアセトニトリルから再結晶し、表題化合物(2.10 g, 5.46 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。

5 収率 69 %

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.38(br, 1H), 7.93(d, 1H, J=8.91 Hz), 7.86(d, 1H, J=8.88 Hz), 7.61-7.24(m, 11H), 7.08(d, 2H, J=8.48 Hz), 5.30(s, 2H), 3.65(s, 2H).

10 [参考例 6]

参考例 5 と同様の方法により、対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

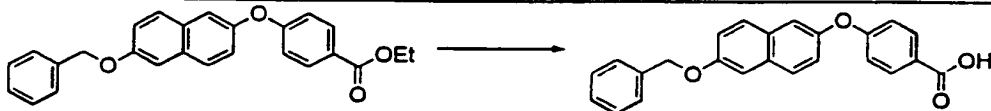
4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル酢酸

収率 86 %

15 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.12(s, 1H), 7.31-7.14(m, 5H), 7.06(d, 2H, J = 8.41 Hz), 6.85(m, 4H), 6.70(d, 2H, J = 8.41 Hz), 4.92(s, 2H), 3.36(s, 2H).

[参考例 7]

20 4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)安息香酸の合成



4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)安息香酸エチル(10.6 g, 26.6 mmol)を THF とメタノール 2:1の混合溶媒(150 ml)に溶解し、4 N-水酸化リチウム(33 ml)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、1N-塩酸を加えて約 pH 2とし、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮し、表題化合物(8.70 g, 23.4

mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。

収率 88%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.79(brs, 1H), 7.94(d, 2H, J=8.91 Hz),  
7.90(d, 1H, J=8.91 Hz), 7.82(d, 1H, J=8.91 Hz), 7.56-7.25(m,  
5 9H), 7.05(d, 2H, J=8.74 Hz), 5.23(s, 2H).

[参考例 8]

参考例 7 と同様の方法により、対応する基質を用い、下記化合物  
を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

10 4-(4-ベンジルオキシフェニルオキシ)安息香酸

収率 89%

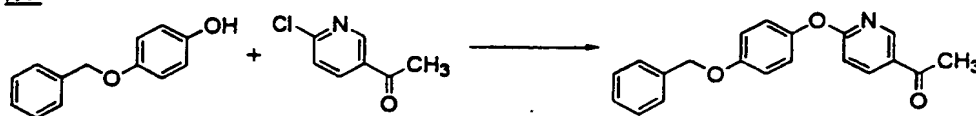
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 7.90(d, 2H, J = 8.91 Hz), 7.47-7.30(m, 5H),  
7.08(s, 4H), 6.95(d, 2H, J = 8.91 Hz), 5.10(s, 2H).

但し、この場合は表題化合物のメチルエステル体を基質に用いた。

15

[参考例 9]

6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-アセチルピリジンの合  
成



- 20 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(60% in oil, 7.24 g, 181  
mmol)の乾燥DMF(50 ml)溶液を氷冷し、これにハイドロキノンモノ  
ベンジルエーテル(36.2 g, 181 mmol)の乾燥DMF(50 ml)溶液を氷  
冷下10分間かけて滴下し、氷冷下で1.5時間攪拌した。これに6-クロ  
ロ-3-アセチルピリジン(26.7 g, 172 mmol)の乾燥DMF(110  
25 ml)溶液を15分間かけて滴下し、氷冷下で2時間攪拌した。反応終了  
後、反応液を6N-塩酸で酸性化し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、

水洗(400 ml×3)、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮した。残渣を2-プロパノール(300 ml)から再結晶し、表題化合物(43.3 g, 136 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。

収率 75 %

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.76(d, 1H, J=2.64 Hz), 8.24(dd, 1H, J=2.64, 8.58 Hz), 7.46-7.31(m, 5H), 7.10-7.00(m, 4H), 6.94(d, 1H, J=8.58 Hz), 5.08(s, 2H), 2.56(s, 3H).

[参考例 10]

- 10 参考例 9 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

6-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)-3-アセチルピリジン

収率 26 %

- 15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 2.57(s, 3H), 5.20(s, 2H), 7.01(d, 1H, J=8.78 Hz), 7.79-7.14(m, 11H), 8.27(dd, 1H, J=2.44 Hz, 6.10 Hz), 8.76(d, 1H, J=2.44 Hz).

6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸メチル

- 20 収率 81 %

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.81(d, 1H, J=2.64 Hz), 8.25(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.46-7.31(m, 5H), 7.08(d, 2H, J=8.90 Hz), 7.02(d, 2H, J=9.24 Hz), 6.90(d, 1H, J=8.58 Hz), 5.07(s, 2H), 3.91(s, 3H).

- 25 この場合、6-クロロ-3-アセチルピリジンの代わりに6-クロロニコチン酸メチルを基質として用いた。以下、参考例 10 のカルボン酸メチルエステル体は同様の基質を用いた。

6-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)ピリジン-3-カルボン酸  
メチル

収率 49%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.81(d, 1H, J=2.63 Hz), 8.27(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.55-7.16(m, 6H), 7.05(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.92(d, 1H, J=7.57 Hz), 6.71(d, 1H, J=8.58 Hz), 4.11(s, 2H), 3.92(s, 3H).

6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸メチル

10 収率 80%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.83(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.28(dd, 1H, J=1.97, 8.24 Hz), 7.45(d, 2H, J=8.25 Hz), 7.08(d, 2H, J=8.24 Hz), 6.94(d, 1H, J=8.57 Hz), 3.92(s, 3H), 2.96(m, 1H), 1.63(m, 4H), 1.03(t, 6H, J=7.26 Hz).

15 6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸メチル

収率 58%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.81(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.25(dd, 1H, J=2.31, 8.91 Hz), 7.47-7.31(m, 5H), 6.99(d, 1H, J=8.91 Hz), 6.91-6.83(m, 3H), 5.05(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.12(s, 3H).

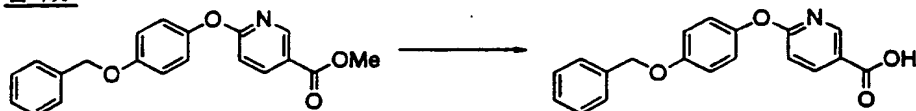
6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸メチル

収率 51%

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.82(dd, 1H, J=0.66, 2.31 Hz), 8.25(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.47-7.31(m, 5H), 6.96-6.87(m, 4H), 5.08(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.29(s, 3H).



## [ 参考例 1 1 ]

6 - ( 4 - ベンジルオキシフェノキシ ) ピリジン - 3 - カルボン酸の  
合成

- 5 参考例 1 0 で得られた 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェノキシ ) ピリジン - 3 - カルボン酸メチル ( 78.6 g, 234 mmol ) の THF - MeOH ( 2 / 1 ) 溶液 ( 750 ml ) に 4 N - 水酸化リチウム溶液 ( 87.8 ml, 351 mmol ) を室温 ( 内温 15 ~ 20 °C ) で加え、室温 ( 20 ~ 30 °C ) で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 10 % クエン酸水溶液 ( 600 ml ) を加え ( 内温 20 ~
- 10 30 °C ) 、 pH 4 程度とした。これを酢酸エチルで抽出 ( 500 ml × 3 ) 、水洗 ( 500 ml × 1 ) 、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮した。残渣をイソプロパノール ( 90 ml ) から再結晶して目的とする表題化合物 ( 59.9 g, 18.6 mmol ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。

収率 80 %

- 15 <sup>1</sup>H-NMR ( DMSO-*d*<sub>6</sub> ) ; δ 13.14 ( br, 1H ), 8.65 ( d, 1H, J = 2.31 Hz ), 8.26 ( dd, 1H, J = 2.31, 8.58 Hz ), 7.48 - 7.31 ( m, 5H ), 7.13 - 7.03 ( m, 5H ), 5.12 ( s, 2H ).

## [ 参考例 1 2 ]

- 20 参考例 1 1 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMR は各表記構造と一致した。

6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニルチオ ) ピリジン - 3 - カルボン酸

収率 94 %

- <sup>1</sup>H-NMR ( DMSO-*d*<sub>6</sub> ) ; δ 13.17 ( br, 1H ), 8.65 ( d, 1H, J = 2.31 Hz ),
- 25 8.28 ( dd, 1H, J = 2.30, 8.57 Hz ), 7.40 - 7.21 ( m, 7H ), 7.13 - 7.07 ( m, 3H ), 4.24 ( s, 2H ).

6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸

収率 79%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.90(d, 1H, J=2.30 Hz), 8.33(dd, 1H, J=2.31, 8.25 Hz), 7.45(d, 2H, J=8.25 Hz), 7.09(d, 2H, J=7.91 Hz), 6.97(d, 1H, J=8.91 Hz), 2.96(m, 1H), 1.63(m, 4H), 1.02(t, 6H, J=7.26 Hz).

6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸

10 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8.59(d, 1H, J=1.98 Hz), 8.23(dd, 1H, J=1.98, 8.57 Hz), 7.48-7.31(m, 5H), 7.01-6.98(m, 2H), 6.92(d, 1H, J=8.57 Hz), 6.87(dd, 1H, J=2.97, 8.58 Hz), 5.10(s, 2H), 2.02(s, 3H).

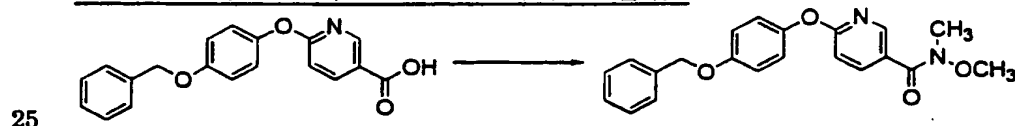
15 6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸

収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8.61(d, 1H, J=1.98 Hz), 8.22(dd, 1H, J=1.98, 8.25 Hz), 7.50-7.31(m, 5H), 7.05-6.98(m, 4H), 5.13(s, 2H), 2.21(s, 3H).

[参考例 13]

N-メトキシ-N-メチル(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)ホルムアミドの合成



窒素雰囲気下、参考例 11 で得られた 6-(4-ベンジルオキシ

フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸 (58.1 g, 181 mmol) の乾燥 THF (300 ml) 溶液を氷冷 (内温 3℃) し、塩化オキサリル (17.4 ml, 199 mmol) を 7 分間かけて滴下 (内温 3~7℃) し、DMF (3 ml) を加え、氷零下~室温 (3~20℃) で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、真空ポンプで乾燥した。窒素雰囲気下、残渣の THF (300 ml) 溶液を氷冷 (内温 3℃) し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (21.2 g, 217 mmol) を加え、さらにトリエチルアミン (60 ml, 434 mmol) を滴下 (内温 5~8℃) し、氷零下~室温 (7~20℃) で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水 (400 ml) を加え、酢酸エチルで抽出 (400 ml × 3)、水洗 (400 ml × 1)、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、目的とする表題化合物 (54 g, 148 mmol) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。

収率 82 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 8.63 (dd, 1H, J=0.66, 2.31 Hz), 8.08 (dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.11-6.94 (m, 4H), 6.90 (dd, 1H, J=0.66, 8.58 Hz), 5.07 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

#### [ 参考例 14 ]

参考例 13 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMR は各表記構造と一致した。

N-メトキシ-N-メチル(6-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-ピリジル)ホルムアミド

収率 91 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 8.63 (d, 1H, J=2.31 Hz), 8.10 (dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.65-7.21 (m, 6H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.92 (d, 1H, J=8.57 Hz), 4.11 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

N-メトキシ-N-メチル(6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)-3-ピリジル)ホルムアミド

収率 85%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.64(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.11(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.45(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.09(d, 2H, J=8.57 Hz), 6.93(d, 1H, J=8.57 Hz), 3.58(s, 3H), 3.38(s, 3H), 2.95(m, 1H), 1.62(m, 4H), 1.02(t, 6H, J=7.26 Hz).

N-メトキシ-N-メチル(6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)ホルムアミド

10 収率 72%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.63(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.08(ddd, 1H, J=0.66, 2.31, 8.58 Hz), 7.47-7.33(m, 5H), 7.00(d, 1H, J=8.58 Hz), 6.91-6.83(m, 3H), 5.05(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.37(s, 3H), 2.13(s, 3H).

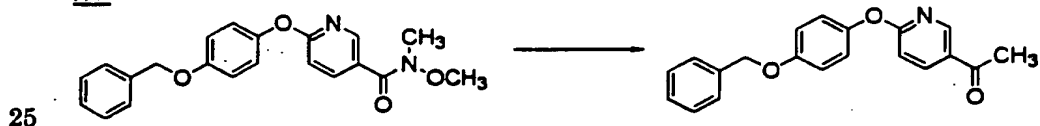
15 N-メトキシ-N-メチル(6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)ホルムアミド

収率 66%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.64(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.07(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.47-7.33(m, 5H), 6.97-6.87(m, 4H), 5.09(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.37(s, 3H), 2.30(s, 3H).

[参考例 15]

6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-アセチルピリジンの合成



窒素雰囲気下、参考例 13 で得られた N-メチル-N-メトキシ

(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)ホルムアミ  
ド(53.3 g, 147 mmol)の乾燥THF(250 ml)溶液を-78℃のバス中で冷  
却(内温-70℃)し、メチルリチウム(1.03 M/Et<sub>2</sub>O, 171 ml, 176  
mmol))を25分間かけて滴下(内温-70~-55℃)し、-78℃のバス中で  
5 1時間攪拌した(内温-70~-55℃)。反終了後、冷却したまま、メタ  
ノール(20 ml)を加え、3分間攪拌し、冷却バスをはずし、飽和塩化  
アンモニウム水溶液(300 ml)を加えた。さらに酢酸エチルで抽出  
(200 ml×3)、水洗(200 ml×1)、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮した。  
残渣をイソプロパノール(300 ml)から再結晶し、目的とする表題化  
10 合物(41.9 g, 131 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。  
収率 89 %

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.76(d, 1H, J=2.64 Hz), 8.24(dd, 1H, J=2.64,  
8.58 Hz), 7.46-7.31(m, 5H), 7.10-7.00(m, 4H), 6.94(d, 1H,  
J=8.58 Hz), 5.08(s, 2H), 2.56(s, 3H).

15

## [ 参考例 16 ]

参考例 15 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、  
下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

6-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-アセチルピリジン

20 収率 77 %

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.75(d, 1H, J=2.30 Hz), 8.26(dd, 1H, J=2.31,  
8.58 Hz), 7.37-7.21(m, 7H), 7.06(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.96(d,  
1H, J=8.58 Hz), 4.12(s, 2H), 2.57(s, 3H).

6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)-3-アセチルピ  
25 リジン

収率 97 %

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.77(d, 1H, J=2.64 Hz), 8.26(dd, 1H, J=2.31,

8.91 Hz), 7.45(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.08(d, 2H, J=8.24 Hz),  
6.97(d, 1H, J=8.58 Hz), 2.96(m, 1H), 2.57(s, 3H), 1.63(m,  
4H), 1.03(t, 6H, J=7.26 Hz).

6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-アセチル

5 ピリジン

収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.75(d, 1H, J=2.30 Hz), 8.24(dd, 1H, J=2.30,  
8.58 Hz), 7.47-7.31(m, 5H), 6.99(d, 1H, J=8.58 Hz), 6.94-  
6.83(m, 4H), 5.05(s, 2H), 2.56(s, 3H), 2.12(s, 3H).

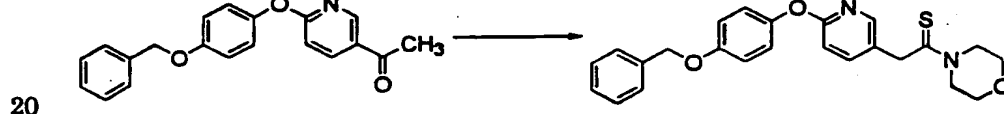
10 6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-アセチル  
ピリジン

収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.76(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.23(dd, 1H, J=2.31,  
8.58 Hz), 7.47-7.33(m, 5H), 6.97-6.91(m, 4H), 5.09(s, 2H),  
15 2.56(s, 3H), 2.30(s, 3H).

[参考例 17]

1-(モルホリン-4-イル)-2-(6-(4-ベンジルオキシフェ  
ノキシ)-3-ピリジル)エタン-1-チオンの合成



窒素雰囲気下、参考例 9 で得られた 6-(4-ベンジルオキシフェ  
エノキシ)-3-アセチルピリジン(40.8 g, 128 mmol)のモルホリン  
(200 ml)溶液に硫黄(8.21 g, 256 mmol)を加え、120℃のバス中で5  
時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、シリカゲルクロマト  
25 グラフィーで精製し、表題化合物(30.6 g, 73 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-  
NMRは表記構造と一致した。

収率 57 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  8.03(d, 1H,  $J=2.64$  Hz), 7.78(dd, 1H,  $J=2.64$ , 8.58 Hz), 7.45-7.30(m, 5H), 7.08-6.98(m, 4H), 6.86(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 5.06(s, 2H), 4.33(dd, 2H,  $J=4.94$ , 4.95 Hz),  
 5 4.24(s, 2H), 3.75(dd, 2H,  $J=4.62$ , 5.28 Hz), 3.67(dd, 2H,  $J=4.29$ , 5.28 Hz), 3.51(dd, 2H,  $J=4.29$ , 5.28 Hz).

[ 参考例 18 ]

参考例 17 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、  
 10 下記化合物を合成した。 $^1\text{H-NMR}$ は各表記構造と一致した。

1-(モルホリン-4-イル)-2-(6-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)-3-ピリジル)エタン-1-チオン

収率 45 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  3.53(m, 2H,  $J=2.64$  Hz), 3.69(m, 2H), 3.76(m,  
 15 2H), 4.25(s, 2H), 4.34(m, 2H), 5.19(s, 2H), 6.94(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 7.22-7.84(m, 12H), 8.05(d, 1H,  $J=2.48$  Hz).

2-(6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)-3-ピリジル)-1-(モルホリン-4-イル)エタン-1-チオン

20 収率 q u a n t .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  8.06(d, 1H,  $J=2.31$  Hz), 7.81(dd, 1H,  $J=2.64$ , 8.58 Hz), 7.42(d, 2H,  $J=8.58$  Hz), 7.05(d, 2H,  $J=8.58$  Hz), 6.90(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 4.33(m, 2H), 3.76(m, 2H), 3.74(s, 2H), 3.67(m, 2H), 3.52(m, 2H), 2.93(m, 1H), 1.61(m, 4H),  
 25 1.02(t, 6H,  $J=7.26$  Hz).

2-(6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)-1-(モルホリン-4-イル)エタン-1-チオン

収率 84%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8.02 (d, 1H,  $J=2.31$  Hz), 7.78 (dd, 1H,  $J=2.31$ , 8.58 Hz), 7.46-7.33 (m, 5H), 6.98 (d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 6.89 (d, 1H,  $J=2.64$  Hz), 6.83 (d, 2H,  $J=8.58$  Hz), 5.04 (s, 2H), 4.36-4.31 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

2-(6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)-1-(モルホリン-4-イル)エタン-1-チオン

収率 80%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8.03 (d, 1H,  $J=2.64$  Hz), 7.77 (dd, 1H,  $J=2.64$ , 8.58 Hz), 7.46-7.27 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.85 (d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 5.07 (s, 2H), 4.34-4.31 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

# 15 [参考例 19]

2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)酢酸の合成



参考例 17 で得られた 1-(モルホリン-4-イル)-2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)エタン-1-チオン (28.9 g, 71 mmol) をエタノール-30% 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液 (2:1, 300 ml) に溶解し、100℃ のバス中で 1 時間 攪拌した。反応終了後、50% クエン酸水溶液 (250 ml) を加え、酸性化し、塩化メチレン抽出 (250×3)、水洗、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮し、表題化合物 (22.8 g, 68.0 mmol) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  は表記構造と一致した。



収率 96 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  9.90(br, 1H), 8.08(s, 1H), 7.61(dd, 1H,  $J=2.64, 8.58$  Hz), 7.45-7.31(m, 5H), 7.06-6.96(m, 4H), 6.80(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 5.04(s, 2H), 3.56(s, 2H).

5

[ 参考例 20 ]

参考例 19 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。 $^1\text{H-NMR}$ は各表記構造と一致した。

2-(6-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)-3-ピリ

10 ジル)酢酸

収率 73 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  3.62(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.92(d, 1H,  $J=8.25$  Hz), 7.23-7.76(m, 12H), 8.10(s, 1H).

2-(6-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-ピリジル)酢酸

15 収率 38 %

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ;  $\delta$  12.44(br, 1H), 8.01(s, 1H), 7.74(d, 1H,  $J=8.25$  Hz), 7.38-7.21(m, 7H), 7.05(d, 2H,  $J=8.91$  Hz), 6.97(d, 1H,  $J=8.25$  Hz), 4.22(s, 2H), 3.58(s, 2H).

2-(6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)-3-ピリ

20 ジル)酢酸

収率 24 % (参考例 18 から 2 工程)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  10.34(br, 1H), 8.12(d, 1H,  $J=2.31$  Hz), 7.66(dd, 1H,  $J=2.31, 8.58$  Hz), 7.42(d, 2H,  $J=8.58$  Hz), 7.04(d, 2H,  $J=8.58$  Hz), 6.86(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 3.60(s, 2H), 2.93(m, 1H), 1.61(m, 4H), 1.01(t, 6H,  $J=7.26$  Hz).

2-(6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリ  
リジル)酢酸

収率 78 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  8.03 (dd, 1H,  $J=2.64, 17.49$  Hz), 7.62 (d, 1H,  $J=8.25$  Hz), 7.45-7.30 (m, 5H), 6.97 (d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 6.89 (d, 1H,  $J=2.64$  Hz), 6.84-6.78 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.14 (s, 2H),  
 5 2.08 (s, 3H).

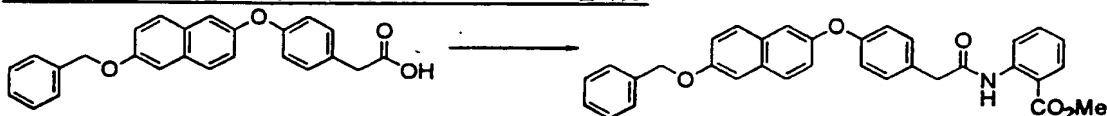
2-(6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピ  
 リジル)酢酸

収率 55 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  8.08 (d, 1H,  $J=2.31$  Hz), 7.62 (dd, 1H,  $J=2.31,$   
 10 8.25 Hz), 7.46-7.30 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.90-6.89 (m, 2H),  
 6.83 (d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 5.07 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.28 (s,  
 3H).

[ 参考例 21 ]

15 2-((4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフトキシ)フェニル)  
 アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成



窒素雰囲気下、参考例 5 で得られた 4-(6-ベンジルオキシ-  
 2-ナフトキシ)フェニル酢酸 (15.4 g, 40.06 mmol) の乾燥塩化メ  
 20 チレン溶液 (200 ml) に塩化オキザリル (3.84 ml, 44.1 mmol) を滴下  
 し、次いで DMF をピペットで 5 滴加え、35℃ で 2.5 時間攪拌した。  
 反応液を濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン (200 ml) に溶解した。窒  
 素雰囲気下この溶液を、アントラニル酸メチル (5.18 ml, 40.06  
 mmol) とトリエチルアミン (6.14 ml, 44.1 mmol) の乾燥塩化メチレ  
 25 ン溶液 (200 ml) に氷冷下で滴下して、そのまま 1.5 時間さらに室  
 温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルム

で2回抽出、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(17.5 g, 33.8 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。無色針状晶。収率 84 %

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 3.75(s, 2H), 3.88(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.02-7.11(m, 3H), 7.20-7.26(m, 3H), 7.32-7.56(m, 9H), 7.62(d, J=9.6 Hz, 1H), 7.70(d, J=8.9 Hz, 1H), 8.01(dd, J=1.7, 8.2 Hz, 1H), 8.73(dd, J=1.0, 8.3 Hz, 1H), 11.08(br. s, 1H).

10 [参考例 22]

参考例 21 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

2 - ((4 - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ナフチルオキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル

15 収率 93 %

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 3.95(s, 3H), 5.20(s, 2H), 7.00-7.15(m, 2H), 7.20-7.30(m, 4H), 7.35-7.45(m, 4H), 7.49(d, J=1.0 Hz, 2H), 7.50-7.60(m, 1H), 7.60-7.70(m, 1H), 7.76(d, J=8.9 Hz, 1H), 8.04(dd, J=2.0, 9.9 Hz, 2H), 8.10(d, J=1.7 Hz, 1H), 8.90(dd, J=1.0, 9.5 Hz, 1H), 12.0(brs, 1H).

2 - ((4 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル

収率 87 %

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 12.00(m, 1H), 8.91(m, 1H), 8.02(m, 3H), 7.61(m, 1H), 6.98-7.45(m, 12H), 5.08(s, 2H), 3.97(s, 3H).

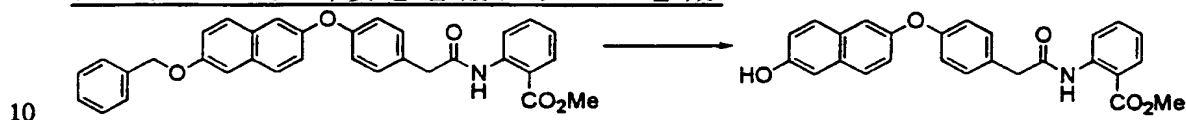
2 - (2 - (4 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 75%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  3.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.91-7.02 (6 H, m), 7.06 (1H, td,  $J=8.6, 1.6$  Hz), 7.24-7.46 (7H, m), 7.52 (1H, td,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J=8.2, 1.6$  Hz),  
5 8.71 (1H, dd,  $J=8.6, 1.3$  Hz), 11.03 (1H, br s).

[ 参考例 2 3 ]

2-(2-(4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成



参考例 2 1 で得られた 2-((4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (15.0 g, 29.0 mmol) をクロロホルム (150 ml) に加熱溶解し、これに Pd-black (1.57 g) を加えた。系を水素雰囲気下にして、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をアセトニトリルから再結晶し、題記化合物 (10.5 g, 24.5 mmol) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  は表記構造と一致した。淡茶色粒状晶。

収率 92%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.26 (brs, 1H),  
20 7.02-7.15 (m, 5H), 7.22 (dd,  $J=2.3, 8.9$  Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.53 (dt,  $J=1.7, 8.9$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J=1.7, 8.3$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 11.10 (brs, 1H).

25 [ 参考例 2 4 ]

参考例 2 3 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、

下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

2-(4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル

収率 92%

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 3.88(s, 3H), 5.26(brs, 1H), 6.90-7.20(m, 6H), 7.35(brs, 1H), 7.50-7.70(m, 3H), 7.90-8.05(m, 3H), 8.84(d, J=7.6 Hz, 1H), 11.95(brs, 1H).

2-((4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル

- 10 収率 93%

- <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11.63(brs, 1H), 9.57(brs, 1H), 8.65(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.10(dd, 1H, J=7.91, 1.32 Hz), 8.02(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.76(dd, 1H, J=8.58, 7.26, 1.65 Hz), 7.32(dd, 1H, J=7.92, 7.26, 0.99 Hz), 7.13(d, 2H, J=8.91Hz), 7.07(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.92(d, 2H, J=8.91Hz), 3.98(s, 3H).

2-(2-(4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 66%

- 20 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 3.70(2H, s), 3.78(3H, s), 6.76(2H, d, J=8.9 Hz), 6.88(4H, d-like, J=8.6 Hz), 7.18(1H, t, J=7.5 Hz), 7.30(2H, d, J=8.6 Hz), 7.59(1H, t, J=7.8 Hz), 7.89(1H, dd, J=7.9, 1.7 Hz), 8.29(1H, d, J=7.6 Hz), 9.31(1H, s), 10.61 (1H, brs).

- 25 [実施例 1]

参考例 21 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)  
アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号1078)

収率 36%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.16(brs, 1H), 8.68(dd, 1H, J=0.66, 8.58  
5 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 7.99(dd, 1H, J=1.65, 8.24 Hz),  
7.70(dd, 1H, J=2.31, 8.57 Hz), 7.53-7.29(m, 6H), 7.09-6.96(m,  
5H), 6.87(d, 1H, J=8.58 Hz), 5.03(s, 2H), 3.86(s, 3H),  
3.68(s, 2H).

2-(2-(6-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)-3-  
10 ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号1120)

収率 58%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 3.72(s, 2H), 3.91(s, 3H), 5.18(s, 2H),  
6.96(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.06-7.77(m, 14H), 8.02(dd, 1H,  
J=1.65, 8.08 Hz), 8.18(d, 1H, J=2.47 Hz), 8.70(d, 1H, J=7.42  
15 Hz), 11.19(br, 1H).

2-(2-(6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)-3-  
ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号109  
3)

収率 69%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.18(brs, 1H), 8.69(d, 1H, J=8.58 Hz),  
8.19(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 8.25 Hz),  
7.75(dd, 1H, J=2.64, 8.25 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.26,  
8.58 Hz), 7.42(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.07(m, 3H), 6.93(d, 1H,  
J=8.57 Hz), 3.89(s, 3H), 3.72(s, 2H), 2.91(m, 1H), 1.60(m,  
25 4H), 1.01(t, 6H, J=7.25 Hz).

2-(2-(6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-  
-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号109

4)

収率 21%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.15(brs, 1H), 8.69(d, 1H, J=8.58 Hz),  
8.14(s, 1H), 7.98(d, 1H, J=7.91 Hz), 7.69(dd, 1H, J=2.31,  
5 8.58 Hz), 7.51(dd, 1H, J=7.58, 8.25 Hz), 7.44-7.31(m, 5H),  
7.06(dd, 1H, J=7.58, 7.91 Hz), 6.98(d, 1H, J=8.58 Hz), 6.88-  
6.79(m, 3H), 5.03(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.68(s, 2H), 2.16(s,  
3H).

2-(2-(6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ))-3  
10 -ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 109

5)

収率 62%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.18(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.24 Hz),  
8.17(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 8.24 Hz),  
15 7.71(dd, 1H, J=2.31, 8.24 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.26,  
8.90 Hz), 7.46-7.30(m, 5H), 7.08(ddd, 1H, J=0.99, 7.26, 8.24  
Hz), 6.97-6.86(m, 4H), 5.07(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.69(s, 2H),  
2.28(s, 3H).

2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェニルチオ))-3-ピリジ  
20 ル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 1096)

収率 81%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.17(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz),  
8.18(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.32, 7.92 Hz),  
7.74(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.52(ddd, 1H, J=1.32, 7.26,  
25 8.58 Hz), 7.33-7.20(m, 7H), 7.11-7.03(m, 3H), 6.91(d, 1H,  
J=8.25 Hz), 4.08(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.71(s, 2H).

2-((6-(4-ベンジルオキシフェノキシ))-3-ピリジル)カル

ボニルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 1 1 0 0)

収率 6 5 %

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 12.08(brs, 1H), 8.89(s, 1H), 8.88(d, 1H, J=6.6 Hz), 8.33(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 8.08(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.60(t, 1H, J=7.26 Hz), 7.47-7.31(m, 6H), 7.16-6.99(m, 5H), 5.08(s, 2H), 3.94(s, 3H).

4-ニトロ-2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 1 1 0 4)

- 10 収率 5 2 % (この場合は 4-ニトロアントラニル酸とカップリングした。)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.21(brs, 1H), 9.60(m, 1H), 8.17(m, 2H), 7.88(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.43-7.25(m, 5H), 7.10-6.89(m, 5H), 5.06(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.74(s, 2H).

- 15 5-クロロ-2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 1 1 1 0)

収率 7 2 % (この場合は 5-クロロアントラニル酸とカップリングした。)

- 20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.05(brs, 1H), 8.67(d, 1H, J=8.91 Hz), 8.15(d, 1H, J=2.64 Hz), 7.97(d, 1H, J=2.64 Hz), 7.69(dd, 1H, J=2.31, 8.57 Hz), 7.49-7.30(m, 6H), 7.07(d, 2H, J=8.90 Hz), 6.98(d, 2H, J=9.24 Hz), 6.89(d, 1H, 8.58 Hz), 5.05(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.69(s, 2H).

- 25 3-メチル-2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 1 1 1 2)

収率 2 0 % (この場合は 3-メチルアントラニル酸とカップリング



した。)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11.94(brs, 1H), 8.05(s, 1H), 7.79(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.68(d, 1H, J=7.25 Hz), 7.49-7.30(m, 5H), 7.16(d, 1H, J=7.59 Hz), 7.04(s, 4H), 7.04(m, 1H), 6.92(d, 1H, J=8.24 Hz), 5.10(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.08(s, 3H).

2-(2-(N-メチル-6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号1113)

収率 59%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 8.02(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.65-7.55(m, 2H), 7.51-7.30(m, 7H), 7.22(d, 1H, J=7.58 Hz), 7.04(d, 2H, J=9.24 Hz), 6.97(d, 2H, J=9.24 Hz), 6.77(d, 1H, J=8.24 Hz), 5.05(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.25(s, 2H), 3.20(s, 3H).

2-(2-(6-(6-ベンジルオキシ-2-ナフトキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号1206)

収率 58%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.19(br, 1H), 8.70(d, 1H, J=7.42 Hz), 8.18(d, 1H, J=2.47 Hz), 8.02(dd, 1H, J=1.65, 8.08 Hz), 7.77-7.06(m, 14H), 6.96(d, 1H, J=8.58 Hz), 5.18(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.72(s, 2H).

## [実施例2]

参考例23と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

2-(2-(6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号1076)

収率 78%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10.63(brs, 1H), 9.36(brs, 1H), 8.20(dd, 1H, J=0.99, 8.58 Hz), 8.08(d, 1H, J=2.31 Hz), 7.89(dd, 1H, J=1.32, 7.92 Hz), 7.78(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.59(ddd, 1H, J=1.65, 6.93, 8.58 Hz), 7.19(ddd, 1H, J=0.99, 6.93, 8.25 Hz), 6.94-6.89(m, 3H), 6.77(d, 2H, J=8.9 Hz), 3.79(s, 3H), 3.74(s, 2H).

2-(2-(6-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 1204)

収率 82%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 3.72(s, 2H), 3.91(s, 3H), 5.18(brs, 1H), 6.97(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.07-8.18(m, 11H), 8.69(d, 1H, J=7.92 Hz).

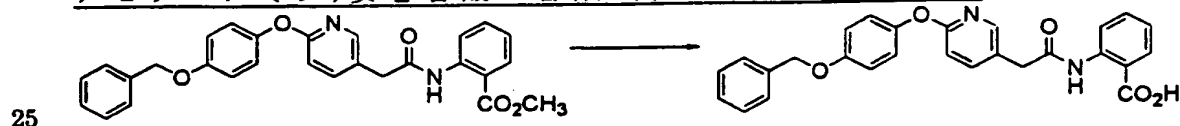
2-((6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-ピリジル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 1099)

収率 73%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11.41(brs, 1H), 9.45(brs, 1H), 8.69(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.41(d, 1H, J=8.24 Hz), 8.29(dd, 1H, J=2.64, 8.58 Hz), 7.98(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.67(dd, 1H, J=7.25, 7.59 Hz), 7.25(t, 1H, J=7.26 Hz), 7.11(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.00(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.80(d, 2H, J=8.91 Hz), 3.86(s, 3H).

### [実施例 3]

2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸の合成 (化合物番号 986)



実施例 1 で得られた 2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノ

キシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(87 mg, 0.186 mmol)をTHFとメタノール2:1の混合溶媒(6 ml)に溶解し、4N-水酸化リチウム(1 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液で約pH4とし、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸  
5 マグネシウム乾燥、濃縮し、残渣をアセトニトリル(20 ml)より再結晶し、目的とする表題化合物(66 mg, 0.145 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。

収率 78%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 13.56(br, 1H), 11.18(brs, 1H), 8.47(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.09(d, 1H, J=1.98 Hz), 7.96(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.80(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.57(t, 1H, J=7.92 Hz), 7.48-7.31(m, 5H), 7.14(t, 1H, J=7.59 Hz), 7.05(s, 4H), 6.95(d, 1H, J=8.25 Hz), 5.11(s, 2H), 3.76(s, 2H).

15 [実施例4]

実施例3と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。

2-(2-(6-(4-(1-エチルプロピルチオ)フェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸(化合物番号1027)

20 収率 75%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 13.55(br, 1H), 11.18(brs, 1H), 8.47(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.13(s, 1H), 7.96(d, 1H, J=7.91 Hz), 7.85(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.57(t, 1H, J=7.92 Hz), 7.42(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.17-7.02(m, 4H), 3.79(s, 2H), 3.04(m, 1H), 1.54(m, 4H), 0.99(t, 6H, J=7.26 Hz).

2-(2-(6-(2-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸(化合物番号1039)

収率 83%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  11.26(brs, 1H), 8.45(d, 1H,  $J=8.58$  Hz),  
8.04(s, 1H), 7.95(d, 1H,  $J=7.92$  Hz), 7.78(d, 1H,  $J=8.58$  Hz),  
7.56(dd, 1H,  $J=7.26, 8.57$  Hz), 7.48-7.31(m, 5H), 7.13(dd, 1H,  
5  $J=7.26, 7.92$  Hz), 6.98-6.83(m, 4H), 5.09(s, 2H), 3.74(s, 2H),  
2.05(s, 3H).

2-(2-(6-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-  
-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 1040)

10 収率 59%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  13.70-13.40(br, 1H), 11.24(brs, 1H),  
8.46(d, 1H,  $J=8.25$  Hz), 8.09(d, 1H,  $J=2.31$  Hz), 7.96(d, 1H,  
 $J=7.92$  Hz), 7.80(dd, 1H,  $J=2.31, 8.25$  Hz), 7.57(dd, 1H,  
 $J=7.26, 8.58$  Hz), 7.50-7.31(m, 5H), 7.14(dd, 1H,  $J=7.26,$   
15  $7.92$  Hz), 7.03(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 6.97-6.88(m, 3H), 5.13(s,  
2H), 3.76(s, 2H), 2.20(s, 3H).

2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-ピリジ  
ル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 1053)

収率 91%

20  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  13.57(br, 1H), 11.16(brs, 1H), 8.46(d, 1H,  
 $J=8.25$  Hz), 8.12(d, 1H,  $J=1.98$  Hz), 7.95(d, 1H,  $J=7.92$  Hz),  
7.84(dd, 1H,  $J=2.31, 8.24$  Hz), 7.57(dd, 1H,  $J=7.26, 8.25$  Hz),  
7.38-7.21(m, 7H), 7.14(dd, 1H,  $J=7.26, 7.91$  Hz), 7.06(d, 2H,  
 $J=8.57$  Hz), 7.01(d, 1H,  $J=8.25$  Hz), 4.22(s, 2H), 3.78(s, 2H).

25 4-ニトロ-2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-  
-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 1071)

収率 85%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  11.28(brs, 1H), 9.28(s, 1H), 8.18(d, 1H,  $J=8.91$  Hz), 8.10(s, 1H), 7.95(d, 1H,  $J=8.91$  Hz), 7.82(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 7.48-7.30(m, 5H), 7.05(s, 4H), 6.96(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 5.10(s, 2H), 3.83(s, 2H).

5 5-クロロ-2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 1 1 1 1)

収率 7 2 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  11.08(brs, 1H), 8.47(d, 1H,  $J=8.91$  Hz), 8.08(d, 1H,  $J=2.31$  Hz), 7.89(d, 1H,  $J=2.64$  Hz), 7.80(dd, 1H,  $J=1.98$ , 8.25 Hz), 7.64(dd, 1H,  $J=2.31$ , 8.91 Hz), 7.48-7.31(m, 5H), 7.05(s, 4H), 6.95(d, 1H,  $J=8.53$  Hz), 5.11(s, 2H), 3.77(s, 2H).

2-(2-(N-メチル-6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 1 1 1 4)

15 収率 5 4 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  10.35(br, 1H), 8.07(d, 1H,  $J=1.65$  Hz), 8.05(dd, 1H,  $J=1.32$ , 8.25 Hz), 7.78(dd, 1H,  $J=2.31$ , 8.58 Hz), 7.66(dd, 1H,  $J=7.58$ , 7.92 Hz), 7.54-7.26(m, 7H), 7.11(d, 2H,  $J=9.24$  Hz), 7.09(d, 2H,  $J=9.56$  Hz), 7.00(d, 1H,  $J=8.58$  Hz), 5.12(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.32(s, 2H).

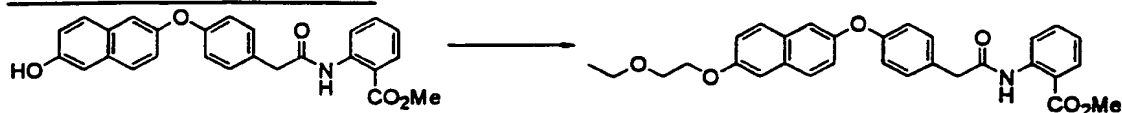
2-(2-(6-(6-ベンジルオキシ-2-ナフトキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 1 1 2 0)

収率 9 7 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ );  $\delta$  3.71(s, 2H), 5.19(s, 2H), 6.93(d, 1H,  $J=8.41$  Hz), 7.04-7.77(m, 14H), 8.06(dd, 1H,  $J=1.57$ , 8.00 Hz), 8.18(d, 1H,  $J=2.31$  Hz), 8.67(d, 1H,  $J=9.24$  Hz), 11.51(br, 1H).

## [実施例 5]

2-(2-(4-(6-(2-エトキシエトキシ)-2-ナフチルオキシ)  
シ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号1のメ

5 チルエステル)の合成

窒素雰囲気下、参考例 23 で得られた 2-(2-(4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (214 mg, 0.50 mmol) を乾燥 DMF 5 ml に溶解し、この溶液  
 10 に炭酸カリウム (104 mg, 0.75 mmol) を加え、そのまま室温で 1 時間  
 攪拌した。反応液に 2-Ethoxyethylbromide (84 mg, 0.55 mmol) を加えて、室温で 3.5 時間、80℃ で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えて  
 酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で  
 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣  
 15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル =  
 6:1-5:1) で精製し、表題化合物 (199 mg, 0.398 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。無色オイル。

収率 80%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.27 (t, J=6.9 Hz, 3H), 3.64 (q, J=6.9 Hz, 2H),  
 20 3.75 (s, 2H), 3.84-3.88 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.24 (t, J=4.6 Hz,  
 2H), 7.02-7.25 (m, 6H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H),  
 7.60 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.01 (dd J=1.7,  
 8.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=1.0, 8.6 Hz, 1H), 11.07 (br. s, 1H).

## 25 [実施例 6]

実施例 5 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、表

4 4 ~ 表 7 2 の実施例番号 6 と記した化合物および化合物番号 8 8  
 のメチルエステル体を合成した。化合物の同定は<sup>1</sup>H-NMRおよびで  
 行ない、データは各表記化合物と一致した。これらのデータは表 4 4  
 ~ 7 2 および表 7 4 に記載した。ただし、表 7 4 については収率の  
 5 み記載した。

[ 実施例 7 ]

2 - ( 2 - ( 4 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 2 - ナフチルオキシ )  
 シ ) フェニル ) アセチルアミノ ) 安息香酸 ( 化合物番号 1 ) の合成



実施例 5 で得られた 2 - ( 2 - ( 4 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ )  
 シ ) - 2 - ナフチルオキシ ) フェニル ) アセチルアミノ ) 安息香酸メチ  
 ル 187 mg, 0.37 mmol ) をメタノール / T H F ( 3 ml / 6 ml ) の混合溶  
 媒に溶解し、これに 4 N - 水酸化リチウム水溶液 0.94 ml ( 3.7 mmol )  
 15 を加えて、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に 5 規定塩酸  
 を加えて pH を約 1 に調整し、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に  
 水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウ  
 ム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。  
 残渣をアセトニトリル ( 1 ml ) から再結晶し、表題化合物 ( 123 mg,  
 20 0.253 mmol ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。無色板状晶。  
 収率 68 %

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ; δ 1.13 ( t , J = 6.9 Hz , 3H ) , 3.52 ( q , J = 6.9 Hz ,  
 2H ) , 3.73 - 3.76 ( m , 4H ) , 4.18 ( t , J = 4.3 Hz , 2H ) , 7.02 ( d , J = 8.6  
 Hz , 2H ) , 7.10 - 7.18 ( m , 2H ) , 7.22 - 7.26 ( m , 1H ) , 7.34 - 7.39 ( m ,  
 25 4H ) , 7.57 ( t , J = 8.9 Hz , 1H ) , 7.73 ( d , J = 8.9 Hz , 1H ) , 7.83 ( d ,  
 J = 8.9 Hz , 1H ) , 7.95 ( dd , J = 1.7 , 7.9 Hz , 1H ) , 8.50 ( d , J = 8.3 Hz ,

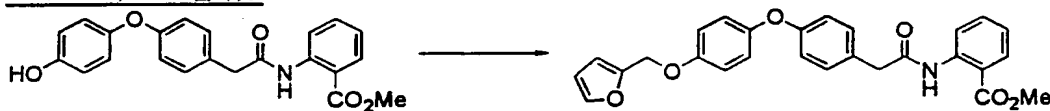
1H), 11.12(brs, 1H), 13.57(brs, 1H).

[実施例 8]

実施例 7 と同様の方法により、実施例 6 で得られたそれぞれ対応  
5 する基質を用い、表 4 4 ~ 表 7 2 の実施例番号 8 と記した化合物お  
よび表 7 4 に示した化合物を合成した。化合物の同定は<sup>1</sup>H-NMRある  
いはLC-MSで行ない、結果は各表記構造と一致した。これらのデー  
タは表 4 4 ~ 表 7 2 および表 7 4 に記載した。

10 [実施例 9]

2-(2-(4-(4-((2-フラニル)メトキシ)フェノキシ)フェニ  
ル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号 4 2 8 のメチルエ  
ステル)の合成



15 窒素雰囲気下、参考例 2 4 で得られた 2-(2-(4-(4-ヒド  
ロキシフェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(100  
mg, 0.28 mmol)の乾燥 N-メチルモルホリン(4 ml)溶液にトリフェ  
ニルホスフィン(216 mg, 0.83 mmol)、2-フラニルメタノール(81  
mg, 0.83 mmol)、40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液  
20 (360 mg, 0.83 mmol)を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、  
反応液を濃縮し、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィーで精製して、表題化合物(73 mg, 0.16 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは  
表記構造と一致した。

収率 57%

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 3.73(2H, s), 3.87(3H, s), 4.98(2H, s), 6.37-  
6.43(2H, m), 6.87-7.01(6H, m), 7.07(1H, t, J=7.0 Hz),



7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.45-7.56 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J=7.9, 1.7 Hz), 8.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 11.03 (1H, brs).

[実施例 10]

- 5 実施例 9 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、表 4 4 ~ 表 7 2 の実施例番号 1 0 と記した化合物および表 7 3 に記された化合物のメチルエステル体を合成した。化合物の同定は<sup>1</sup>H-NMRで行ない、表記構造と一致した。データは表 4 4 ~ 表 7 2 に記載した。但し、表 7 3 に関しては収率のみを記載した。

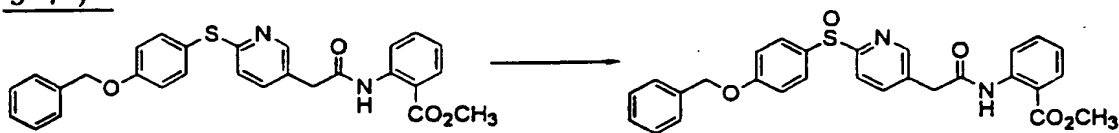
10

[実施例 11]

- 実施例 7 と同様の方法により、実施例 2, 9, 10 で得られたそれぞれ対応する基質を用い、表 4 4 ~ 表 7 2 の実施例番号 1 1 と記した化合物および表 7 3 に記された化合物を合成した。化合物の同定は<sup>1</sup>H-NMRあるいはLC-MSで行ない、結果は表記構造と一致した。  
15 これらのデータは表 4 4 ~ 表 7 2 および表 7 3 に記載した。

[実施例 12]

- 2 - (2 - (6 - (4 - ベンジルオキシフェニルスルフィニル) - 3 -  
20 ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成 (化合物番号 1 0  
9 7 )



- 実施例 1 で得られた 2 - (2 - (6 - (4 - ベンジルオキシフェニ  
ルチオ) - 3 - ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (62 mg,  
25 0.128 mmol) をメタノール-塩化メチレン (3:2) の混合溶媒 (5 ml) に  
溶解し、氷冷した。これに N-ブロモスクシンイミド (45 mg, 0.256

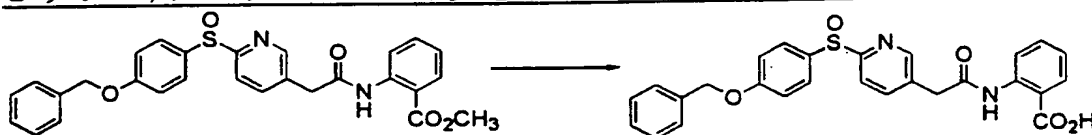
mmol)を加え、氷冷下で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的とする表題化合物(36 mg, 0.0719 mmol)を得た。同定は<sup>1</sup>H-NMRで行ない、結果は表記構造と一致した。

5 収率 56%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.21(brs, 1H), 8.69(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.20(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.02(dd, 1H, J=1.32, 8.25 Hz), 7.79(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.54(ddd, 1H, J=1.32, 7.25, 8.58 Hz), 7.39(d, 2H, J=8.90 Hz), 7.30-7.20(m, 5H), 7.12-  
10 7.02(m, 3H), 6.97(d, 1H, J=8.92 Hz), 4.11(d, 1H, J=15.22 Hz), 3.99(d, 1H, J=12.54 Hz), 3.89(s, 3H), 3.74(s, 2H).

### [実施例 13]

2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェニルスルフィニル)-3-  
15 ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸の合成(化合物番号 1054)



実施例 12 で得られた 2-(2-(6-(4-ベンジルオキシフェニルスルフィニル)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(51 mg, 0.102 mmol)をTHF-メタノール(2:1)の混合溶媒(6 ml)  
20 に溶解し、4N-水酸化リチウム(1 ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応終了後、1N-塩酸水溶液とリン酸緩衝液を用いて約pH 7とし、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウム乾燥、濃縮し、残渣を酢酸エチルとメタノール混合液(1:1)に溶解し、ヘキサンを加えて固体を析出させ、目的とする表題化合物(35 mg, 0.0179 mmol)を  
25 得た。同定は<sup>1</sup>H-NMRで行ない、結果は表記構造と一致した。  
収率 70%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 13.58(br, 1H), 11.19(brs, 1H), 8.47(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.18(d, 1H, J=1.65 Hz), 7.96(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.90(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.57(m, 3H), 7.25(s, 5H), 7.17-7.07(m, 4H), 4.27(d, 1H, J=12.87 Hz), 4.10(d, 1H, J=12.54 Hz), 3.81(s, 2H).

[実施例 14]

2-(2-(1-ヒドロキシ-6-(4-(1-エチルプロポキシ)フェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸の合成(化合物番号1246)

10 物番号1246)



実施例 11 で得られた 2-(2-(6-(4-(1-エチルプロポキシ)フェノキシ)-3-ピリジル)アセチルアミノ)安息香酸(1.0g, 2.30 mmol)を塩化メチレン(30ml)、メタノール(10ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下 m-クロロ過安息香酸(50-60%, 0.99g)を加えた。そのまま 2 日間反応させ、さらに氷浴下、m-クロロ過安息香酸(50-60%, 0.99g)を加え、2.5 時間反応させた。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を過剰量加えて攪拌し、溶媒を濃縮した後、残渣から塩化メチレン抽出により反応物を抽出した。有機溶媒を飽和チオ硫酸マグネシウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、得られた残渣に少量の酢酸エチルを加えて溶解させ、これにヘキサンを加え固体を沈殿させ、目的とする表題化合物(0.18 g, 0.40 mmol)を得た。同定は<sup>1</sup>H-NMRで行ない、結果は表記構造と一致した。

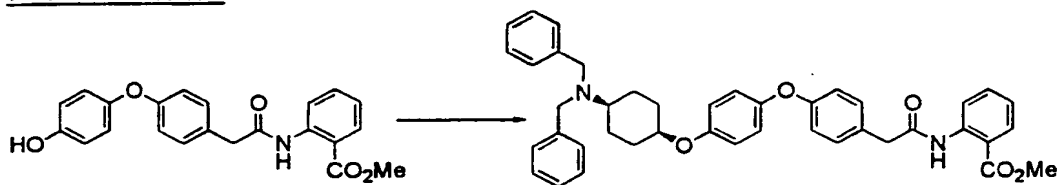
25 収率 17%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); δ 14.80-13.50(br, 1H), 11.18(brs, 1H);

8.45(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.39(d, 1H, J=1.98 Hz), 7.97(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.58(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.58 Hz), 7.33(dd, 1H, J=1.98, 8.58Hz), 7.16(dd, 1H, J=7.26, 7.92 Hz), 7.10(d, 1H, J=8.58 Hz), 6.96(s, 4H), 4.16(qui, 1H, J=5.94 Hz), 3.81(s, 2H), 1.60(dq, 4H, J=5.94, 7.59 Hz), 0.90(t, 6H, J=7.59 Hz).

[ 実施例 1 5 ]

2 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ( シス - 4 - ( N , N - ジベンジルアミノ ) シクロヘキシルオキシ ) フェノキシ ) フェニル ) アセチルアミノ ) 安息香酸メチルの合成



参考例 2 4 で得られた 2 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ ) フェニル ) アセチルアミノ ) 安息香酸メチル ( 5.66 g , 15.0 mmol ) 、 トランス - 4 - ( N , N - ジベンジルアミノ ) シクロヘキサノール ( 8.73 g , 29.6 mmol ) 、 PPh<sub>3</sub> ( 7.87 g , 30.0 mmol ) を N - メチルモルホリン ( 90 ml ) に溶解し氷冷した。これにアゾジカルボン酸ジエチル ( 13.1 ml , 40% in PhMe , 30.0 mmol ) を 1 0 分で滴下した。室温で一晩攪拌後、反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 7 : 1 ) で精製し、表題化合物 ( 7.03 g , 10.7 mmol ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。無色フォーム。

収率 7 2 %

<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ; δ 1.3-1.5 ( m , 2H ) , 1.6-1.8 ( m , 2H ) , 1.8-1.9 ( m , 2H ) , 2.0-2.2 ( m , 2H ) , 2.5-2.7 ( m , 1H ) , 3.68 ( s , 4H ) , 3.72 ( s ,

2H), 3.87(s, 3H), 4.39(br, 1H), 6.86(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.95-6.98(m, 4H), 7.06(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 2H), 7.26-7.32(m, 6H), 7.37-7.40(m, 4H), 7.52(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.99(dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 8.72(d, J=8.7 Hz, 1H),  
 5 11.03(brs, 1H).

[ 実施例 16 ]

実施例 15 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記に示した化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

10 2-(2-(4-(6-(シス-4-(N,N-ジベンジルアミノ)シクロヘキシルオキシ)-2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 81%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.07(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=7.56 Hz),  
 15 8.00(dd, 1H, J=8.10, 1.35 Hz), 7.68-7.49(m, 2H), 7.40-7.02(m, 20H), 4.59(br, 1H), 3.88(s, 3H), 3.74(s, 2H), 3.69(s, 4H), 2.61(m, 1H), 2.21-2.16(m, 2H), 2.04-1.69(m, 4H), 1.50-1.42(m, 2H).

2-((4-(6-(シス-4-(N,N-ジベンジルアミノ)シクロヘキシルオキシ)-2-ナフチルオキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル

収率 64%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 12.00(s, 1H), 8.92(d, 1H, J = 8.58 Hz),  
 8.06(m, 2H), 7.66(m, 2H), 7.09-7.41(m, 19H), 4.62(s, 1H),  
 25 3.95(s, 3H), 3.71(s, 4H), 2.62(m, 1H), 2.21(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.45(m, 2H).

2-(2-(4-(7-(シス-4-(N,N-ジベンジルアミノ)シク

ロヘキシロキシ)-2-ナフチロキシ)フェニル)アセチルアミ  
ノ)安息香酸メチル

収率 71%

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.10(brs, 1H), 8.74(d, 1H, J=8.25 Hz),  
5 7.99(dd, 1H, J=7.91, 1.32 Hz), 7.72-7.67(m, 3H), 7.52(dd, 1H,  
J=8.58, 7.25 Hz), 7.49-6.98(m, 18H), 4.56(br, 1H), 3.88(s,  
3H), 3.75(s, 2H), 3.68(s, 4H), 2.59(m, 1H), 2.04(m, 2H),  
1.88-1.68(m, 4H), 1.43(m, 2H).

2-((4-(4-(シス-4-(N,N-ジベンジルアミノ)シクロヘ  
10 キシロキシ)フェノキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メ  
チル

収率 93%

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.97(brs, 1H), 8.91(d, 1H, J=8.58 Hz),  
8.07(dd, 1H, J=7.75, 1.32 Hz), 8.00(d, 2H, J=8.91 Hz),  
15 7.59(ddd, 1H, J=8.58, 7.09, 1.65 Hz), 7.40-6.90(m, 17H),  
4.43(br, 1H), 3.95(s, 3H), 3.69(s, 4H), 2.60(m, 1H), 2.11-  
1.23(m, 8H).

2-(2-(4-(4-(1-ベンジルピペリジン-2-イルメチルオ  
20 キシ)フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル  
収率 27%

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.03(s, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.4, 1.1Hz),  
7.98(dd, 1H, J=8.1, 1.6Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.6Hz),  
7.23-7.37(m, 7H), 7.06(ddd, 1H, J=8.1, 7.3, 1.1Hz), 6.92(d,  
2H, J=8.9Hz), 6.82(d, 2H, J=8.9Hz), 6.55(d, 2H, J=8.9Hz),  
25 3.86(s, 3H), 3.72(d, 1H, J=13.5Hz), 3.72(s, 2H), 3.59(d, 1H,  
J=13.5Hz), 2.89-2.99(brm, 1H), 2.76-2.88(brm, 1H), 2.60-  
2.68(m, 2H), 2.04-2.13(br, 1H), 1.67-1.78(brm, 6H).

2-(2-(4-(4-(1-ベンジルピペリジン-3-イルメチルオキシ)フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 60%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.03(s, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.4Hz), 7.99(dd, 1H, J=8.1Hz, 1.6Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.4Hz, 7.3Hz, 1.6Hz), 7.24-7.32(m, 7H), 7.06(dd, 1H, J=8.1Hz, 7.3Hz), 6.93-6.98(m, 4H), 6.82(d, 2H, J=8.9Hz), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.56(d, 1H, J=13.2Hz), 3.48(d, 1H, J=13.2Hz), 2.14(brm, 2H), 1.95-2.02(m, 2H), 1.75-1.89(m, 1H), 1.66-1.69(brm, 6H).

10 2-(2-(4-(4-(2-ジベンジルアミノシクロヘキシルオキシ)フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

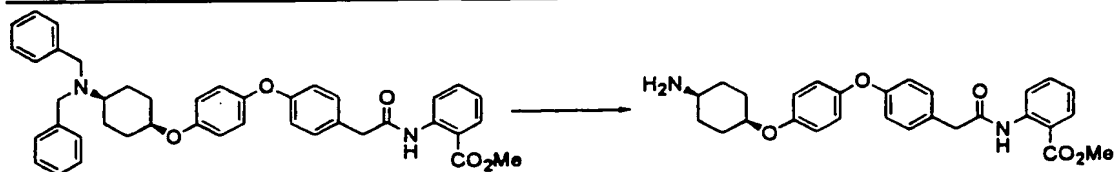
収率 13%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.05(s, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.6Hz), 8.00(dd, 1H, J=8.1Hz, 1.6Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.6Hz, 7.0Hz, 1.6Hz), 7.15-7.38(m, 12H), 7.06(dd, 1H, J=8.1Hz, 7.0Hz), 6.91-7.02(m, 6H), 4.26(brm, 1H), 3.87(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.69(s, 2H), 2.83(brm, 1H), 2.16(br, 1H), 2.00(br, 1H), 1.70(brm, 2H), 1.61(brs, 1H), 1.30-1.50(brm, 1H), 1.18-1.26(m, 2H).

20

[実施例 17]

2-(2-(4-(4-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成



25 実施例 15 で得られた 2-(2-(4-(4-(シス-4-(N, N-

ジベンジルアミノ)シクロヘキシルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(7.03 g, 10.74 mmol)をメタノール(60 ml)と塩化メチレン(60 ml)の混合溶媒に溶解し、ギ酸(5.3 m, 0.14 mol)およびPd-Black(3.6 g)を加えて室温で8時間攪拌した。

- 5 反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、これに濃アンモニア水を加えて pH >13 に調製した。この溶液を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチルの
- 10 み→クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=100:10:1)で精製し、表題化合物(4.60 g, 9.69 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。淡黄色水飴状。

収率 90%

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 1.35(br, 2H), 1.5-1.7(m, 6H), 1.95-2.15(m, 2H), 2.78(br, 1H), 3.72(s, 2H), 3.88(s, 3H), 4.39(br, 1H), 15 6.85-6.89(m, 2H), 6.95-6.98(m, 4H), 7.06(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.31(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.99(dd, J=1.7, 8.1 Hz, 1H), 8.71(d, J=8.7 Hz, 1H), 11.03(brs, 1H).

20 [実施例 18]

実施例 17と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記の化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

2-((4-(4-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)フェノキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル

- 25 収率 57%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.98(brs, 1H), 8.91(d, 1H, J=8.37 Hz), 8.07(d, 1H, J=7.83 Hz), 8.00(d, 2H, J=8.64 Hz), 7.59(dd, 1H,



J=8.37, 7.56 Hz), 7.10(dd, 1H, J=7.56, 7.29 Hz), 7.05-6.91(m, 6H), 4.43(br, 1H), 3.95(s, 3H), 2.80(br, 1H), 2.00(m, 2H), 1.80-1.63(m, 4H), 1.32(m, 2H).

2-(2-(4-(6-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-  
5 2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル  
(化合物番号18のメチルエステル)

収率 66%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.07(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.41 Hz),  
8.00(dd, 1H, J=8.08, 1.65 Hz), 7.68-7.49(m, 3H), 7.36-7.02(m,  
10 9H), 4.58(br, 1H), 3.88(s, 3H), 3.74(s, 2H), 2.80(m, 1H),  
2.09-2.04(m, 2H), 1.70-1.46(m, 6H).

2-((4-(6-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-2-  
ナフチルオキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸メチル

収率 99%

15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 12.00(s, 1H), 8.92(d, 1H, J = 8.58 Hz),  
8.09(m, 3H), 7.66(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.09-7.25(m, 6H),  
4.62(s, 1H), 3.95(s, 3H), 2.83(m, 1H), 2.11(m, 2H), 1.67(m,  
4H), 1.50(br, 2H).

2-(2-(4-(7-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-  
20 2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル  
(化合物番号19のメチルエステル)

収率 44%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.10(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.58 Hz),  
7.99(dd, 1H, J=7.91, 1.65 Hz), 7.68-7.63(m, 2H), 7.52(dd, 1H,  
25 J=7.26, 6.92 Hz), 7.36(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.16-6.97(m, 7H),  
4.60(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.27(m, 1H), 2.21-  
2.16(m, 2H), 2.02(m, 4H), 1.61(m, 2H).

(R)-2-(2-(4-(4-(ピロリジン-2-イルメチルオキシ)  
フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 32% (実施例 15 と同様の反応から 2 工程の収率)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  11.04(s, 1H), 8.71(dd, 1H,  $J=8.6, 1.1\text{Hz}$ ),  
5 7.99(dd, 1H,  $J=8.1, 1.6\text{Hz}$ ), 7.52(ddd, 1H,  $J=8.6, 7.3, 1.6\text{Hz}$ ),  
7.30(d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.06(ddd, 1H,  $J=8.1, 7.3, 1.1\text{Hz}$ ),  
6.85-6.99 (m, 6H), 4.11-4.18(m, 1H), 4.04(d, 1H,  $J=5.7\text{Hz}$ ),  
3.88(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.09-3.41(br, 1H), 3.12-3.19(m,  
2H), 2.89-2.94(m, 1H), 1.75-2.08(m, 4H).

10 2-(2-(4-(4-(1-アミノシクロペンタン-1-イルメチル  
オキシ)フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 39% (実施例 15 と同様の反応から 2 工程の収率)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  11.04(s, 1H), 8.71(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.98(dd,  
1H,  $J=8.1\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 7.51(ddd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}, 7.3\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ),  
15 7.32(d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.06(dd, 1H,  $J=8.1\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ), 6.97(d,  
2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.93(s, 4H), 3.98-4.16(br, 4H), 3.87(s, 3H),  
3.73(s, 2H), 3.12(s, 1H), 1.97-2.08(brm, 2H), 1.63-1.73(m,  
6H).

(S)-2-(2-(4-(4-(ピロリジン-2-イルメチルオキシ)  
20 フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 32% (実施例 15 と同様の反応から 2 工程の収率)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  11.04(s, 1H), 8.71(dd, 1H,  $J=8.6, 1.1\text{Hz}$ ),  
7.99(dd, 1H,  $J=8.1, 1.6\text{Hz}$ ), 7.52(ddd, 1H,  $J=8.6, 7.3, 1.6\text{Hz}$ ),  
7.30(d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.06(ddd, 1H,  $J=8.1, 7.3, 1.1\text{Hz}$ ),  
25 6.85-6.99(m, 6H), 4.65-5.55(br, 1H), 4.11-4.18(m, 1H),  
4.04(d, 1H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.88(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.12-3.19(m,  
2H), 2.89-2.94(m, 1H), 1.75-2.08(m, 4H).

2-(2-(4-(4-(ピペリジン-2-イルメチルオキシ)フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 37%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.04(s, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.4Hz), 7.99(dd, 1H, J=8.1, 1.6Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.6Hz), 7.31(d, 2H, J=8.4Hz), 7.06(dd, 1H, J=8.1, 7.3Hz), 6.91-6.97(m, 6H), 5.20-5.75(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.35-3.42(m, 2H), 3.23-3.33(m, 2H), 1.69-2.04(brm, 7H).

2-(2-(4-(4-(ピペリジン-3-イルメチルオキシ)フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 79%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.04(s, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.4, 1.1Hz), 7.99(dd, 1H, J=7.8, 1.6Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.6Hz), 7.30(d, 2H, J=8.9Hz), 7.06(ddd, 1H, J=7.8, 7.3, 1.1Hz), 6.97(d, 2H, J=8.9Hz), 6.95(d, 2H, J=8.9Hz), 6.83(d, 2H, J=8.9Hz), 3.88(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.86-3.75(m, 2H), 3.38-3.41(brm, 1H), 3.21-3.26(brm, 1H), 2.61-2.76(brm, 2H), 2.16-2.28(br, 2H), 1.90-1.97(brm, 1H), 1.82(br, 2H).

2-(2-(4-(4-(2-アミノシクロヘキシルオキシ)フェニルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

収率 58%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.04(s, 1H), 8.70(dd, 1H, J=8.6, 1.1Hz), 7.98(dd, 1H, J=8.1, 1.6Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.6, 7.0, 1.6Hz), 7.30(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(ddd, 1H, J=8.1, 7.0, 1.1Hz), 6.90-6.99(m, 6H), 6.72(br, 2H), 4.18(brm, 1H), 3.86(s, 3H), 3.71(s, 2H), 2.95-3.01(m, 1H), 2.17(brm, 1H), 2.08(brm, 1H), 1.71(brm, 1H), 1.65(brm, 1H), 1.33-1.43(m, 2H), 1.21-1.26(m,

2H).

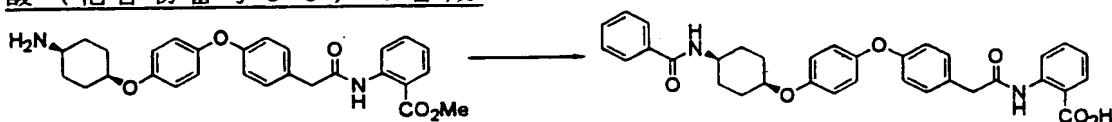
### [実施例 19]

実施例 7 と同様の方法により、実施例 18 で得られた 2-(2-(4-(6-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル、2-(2-(4-(7-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチルを用い、表 48、49 の実施例番号 19 と記載されたそれぞれ対応する化合物を合成した。収率と  $^1\text{H-NMR}$  データは表 48、49 に記載した。

### [実施例 20]

2-(2-(4-(6-(シス-4-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシルオキシ)-2-ナフチルオキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香

#### 15 酸 (化合物番号 96) の合成



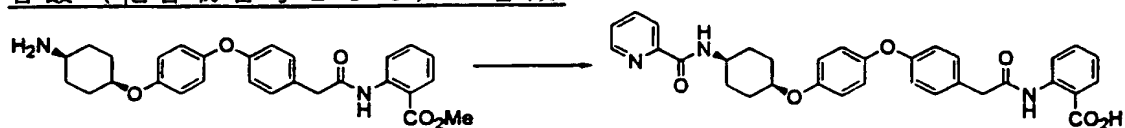
#### 第一段階

反応容器に実施例 17 で得られた 2-(2-(4-(4-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (0.25M- $\text{CHCl}_3$ ) を  $420\ \mu\text{l}$  ( $105\ \mu\text{mol}$ 、50 mg)、0.5M のトリエチルアミン-クロロホルム溶液を  $358\ \mu\text{l}$  (1.7 eq.、 $179\ \mu\text{mol}$ ) 入れ、続いてベンゾイルクロリド (1.5eq、22mg) を加えて 2.5 時間攪拌した。反応終了後、アミノメチル化ポリスチレン樹脂 (novabiochem 製) を 139mg ( $157.5\ \mu\text{mol}$ ) 加えて 12 時間攪拌した。溶液を Silica cartridge (Waters 製) にのせて、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒 (1/2) で展開し、得られた溶液を溶媒留去した。

次に、第一段階で得られた化合物をテトラヒドロフラン(1ml)、メタノール(0.5ml)の混合溶媒に溶解し、4規定の水酸化リチウム水溶液(0.25ml)を加えて一晩攪拌した。反応終了後、6N-塩酸(0.25ml)を加えて酸性とし、水(1ml)を加え、酢酸エチル抽出(2ml×3)し、有機層を硫酸ナトリウムcartridge(Waters製)へ通した。溶媒留去し、デシケータで乾燥した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行い、表記構造と一致した。データは表76に記載した。

実施例 20 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、表 75 ～ 表 89 の実施例番号 21 と記載された化合物を合成した。化合物の確認は LC-MS を用いて分子量から同定を行い、表記構造と一致した。結果は表 75 ～ 表 89 に記載した。

2-(2-(4-(4-(シス-4-(2-ピリジルカルボニルアミノ)  
シクロヘキシルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息  
香酸(化合物番号254)の合成



実施例 17 で得られた 2-(2-(4-(4-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (47mg、0.1mmol) をあらかじめ乾燥してあるクロロホルム (0.5 ml) に溶解し、HOBT (0.12mmol、16mg)、ピコリン酸 (0.12mmol、

15mg)を加えた。t-BuOH(0.4 ml)とクロロホルム (1.3ml)を注入し、さらにEDCI(0.12mmol、23mg)を加えて室温で、一晚攪拌した。溶液をSilica cartridge(Waters製)にのせて、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒(1/2)で展開し、得られた溶液を溶媒留去した。

## 5 第二段階

次に、第一段階で得られた化合物をテトラヒドロフラン(1ml)、メタノール(0.5ml)の混合溶媒に溶解し、4規定の水酸化リチウム水溶液(0.25ml)を加えて一晚攪拌した。反応終了後、6 N-塩酸(0.25ml)を加えて酸性とし、水(1ml)を加え、酢酸エチル抽出(2ml × 3)し、有機層を硫酸ナトリウムcartridge(Waters製)へ通した。溶媒留去し、デシケータで乾燥した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行い、表記構造と一致した。データは表 8 3 に記載した。

## 15 [実施例 2 3]

実施例 2 2 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、表 7 5 ～表 8 9 の実施例番号 2 3 と記載された化合物を合成した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行い、表記構造と一致した。結果は表 7 5 ～表 8 9 に記載した。

20

## [実施例 2 4]

2-(2-(4-(4-(N-アセチル-4-ピペリジルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸 (化合物番号 7 8) の合成



25

第一段階

反応容器に 2-(2-(4-(4-(4-ピペリジルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(120 mg、0.26 mmol)を加えてあらかじめ乾燥してあるジクロロメタンを注入し、トリエチルアミン(47  $\mu$ l, 1.3 eq., 338  $\mu$ mol)を入れ、続いてアセチルクロリド(24  $\mu$ l, 1.3eq, 338  $\mu$ mol)を加えて2.5時間攪拌した。反応終了後、水を加えジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

#### 第二段階

次に、第一段階で得られた化合物をテトラヒドロフラン(1ml)、メタノール(0.5ml)の混合溶媒に溶解し、4規定の水酸化リチウム水溶液(0.25ml)を加えて一晩攪拌した。反応終了後、6 N-塩酸(0.25ml)を加えて酸性とし、酢酸エチル抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、デシケータで乾燥を行なった。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行い、表記構造と一致した。データは表 7 6 に記載した。

#### [実施例 2 5]

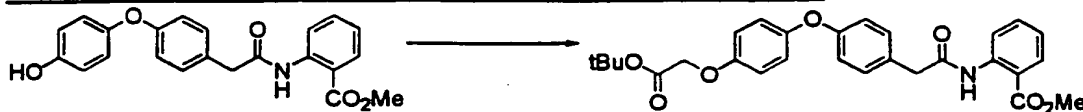
実施例 2 4 と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、表 7 5 ~ 表 8 9 の実施例 2 5 と記された化合物を合成した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定を行い、表記構造と一致した。結果は表 7 5 ~ 表 8 9 に記載した。

#### [実施例 2 6]

参考例 2 3 と同様の方法により、表 1 の化合物番号 1 6 の化合物を用い、化合物番号 1 7 の化合物を合成した。化合物の確認は<sup>1</sup>H-NMRを用いて行い、結果は表 4 8 に記載した。

## [実施例 27]

2-(2-(4-(4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成



参考例 24 で得られた 2-(2-(4-(4-ヒドロキシフェニル  
オキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル 221mg に炭酸カリ  
ウム (162mg) を加え、乾燥 DMF (5ml) に懸濁させた後、プロモ酢酸-t-  
ブチル (130  $\mu$ l) を室温下で少しずつ添加し、そのまま室温で終夜攪  
拌した。反応終了後、減圧下 DMF を留去し、生成物を酢酸エチルで  
抽出した。有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液で洗浄し、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣シリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (展開液: ヘキサン: 酢酸エチル 4: 1 ~ 1: 1) に  
より精製し、表題化合物 174mg を得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致し  
た。

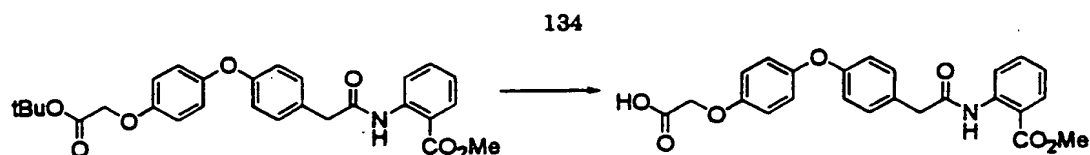
収率 60%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  11.04 (brs, 1H), 8.71 (dd, 1H, J=8.6, 1.0 Hz),  
7.91 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.7 Hz), 7.52 (ddd, 1H, J=8.6, 7.3, 1.7  
Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.06 (ddd, 1H, J=8.2, 7.3, 1.0  
Hz), 6.98 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.96 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.86 (d,  
2H, J=9.2 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s,  
9H).

## [実施例 28]

2-(2-(4-(4-(ヒドロキシカルボニルメトキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成





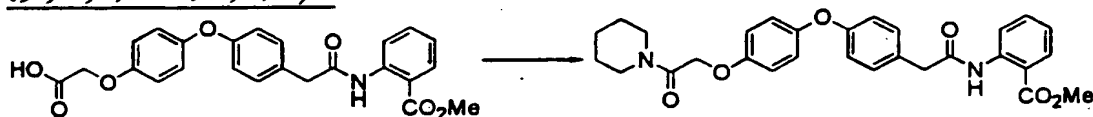
実施例 27 で得られ 2-(2-(4-(4-(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (174mg) に TFA (4ml) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応後、TFA を減圧留去し、生成物を酢酸エチルに溶解した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、定量的に表題化合物 (164mg) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。

収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 11.09 (brs, 1H), 9.91 (brs, 1H), 8.68 (dd, 1H, J=8.6 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=8.2, 1.7 Hz), 7.52 (ddd, 1H, J=8.6, 7.3, 1.7 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8.2, 7.3 Hz), 6.99 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.96 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.89 (d, 2H, J=9.2 Hz), 4.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 2H).

#### 15 [実施例 29]

2-(2-(4-(4-(ピペリジンアミドメチルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成 (化合物番号 42 のメチルエステル)



20 実施例 28 で得られた 2-(2-(4-(4-(ヒドロキシカルボニルメトキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (164 mg, 0.377 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁させ、室温下でオギザリルクロリド (34 μl) を添加した。これに乾燥 DMF を 2 滴ほど加えると発泡しつつ褐色透明に変化した。2 時間室温で攪拌した

25 後、減圧下溶媒および過剰なオギザリルクロリドを留去し、残渣を

再び塩化メチレン(10 ml)に溶解させた。ピペリジン(35  $\mu$ l)、トリ  
エチルアミン(54  $\mu$ l)を加えて室温下終夜で反応させた。生成物を  
塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液で洗  
浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。シリカゲルカラム

5 クロマト(展開液:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、表題化合  
物(118 mg, 0.234 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。

収率 62%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  11.04(brs, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.6Hz,  
1.0Hz), 7.99(dd, 1H, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.6,  
10 7.3, 1.7Hz), 7.31(dd, 2H, J=8.6, 2.0Hz), 7.06(ddd, 1H, J=7.9,  
7.3, 1.0Hz), 6.98(d, 2H, J=9.2, 2.6Hz), 6.96(dd, 2H, J=9.2,  
2.6Hz), 6.92(dd, 2H, J=8.6, 2.0Hz), 4.66(s, 2H), 3.87(s, 3H),  
3.72(s, 2H), 3.55-3.58(br, 2H), 3.46-3.50(br, 2H), 1.57-  
1.68(br, 6H).

15

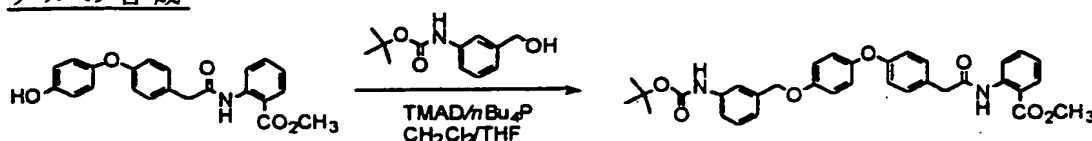
### [実施例30]

実施例7と同様の方法により、実施例29で得られた化合物を用  
い、表2の化合物番号42の化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造  
と一致した。データは表55に記載した。

20

### [実施例31]

2-(2-(4-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)  
ベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メ  
チルの合成



TMAD = 1,1'-Azobis(N,N'-dimethylformamid e)

25

参考例 24 で得られた 2-(2-(4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (315 mg, 0.83 mmol) を 20 ml の塩化メチレン-THF (1:1 v/v) に溶解し、3-(tert-ブトキシカルボルアミノ)ベンジルアルコール (465 mg, 2.1 mmol)、1, 1'-アゾビス (N, N'-ジメチルフォルムアミド) (359 mg, 2.08 mmol) 及びトリ-n-ブチルフォスフィン (520 ml, 2.1 mmol) を加え、反応混合物を一夜間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧除去した後、得られた粗体をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル 75: 25 v/v) により精製し、  
 10 表題化合物 (404 mg, 0.693 mmol) を無色ガム状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。

収率 83 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 11.03 (brs, 1H), 8.72 (dd, 1H, J=1.08, 8.64 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=1.89, 8.10 Hz), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.34-  
 15 7.26 (m, 6H), 7.04-6.90 (m, 6H), 7.51 (brs, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

### [実施例 32]

実施例 31 と同様の方法により、対応する基質を用い、下記の化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と一致した。

2-(2-(4-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジロキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル

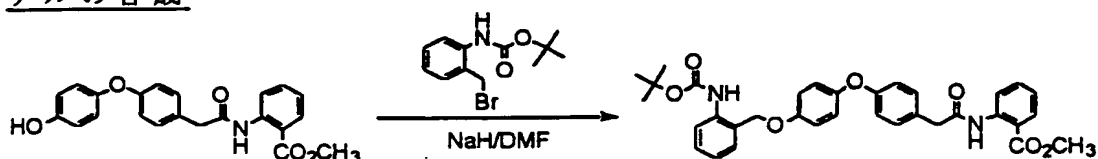
収率 46 %

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 11.03 (brs, 1H), 8.71 (d, 1H, J=7.56 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=1.62, 7.83 Hz), 7.51 (dt, 1H, J=1.35, 8.64 Hz), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.07 (t, 1H, J = 8.37 Hz),

7.00-6.90(m 6H), 6.49(s, 1H), 4.98(s, 2H), 3.87(s, 3H),  
3.72(s, 2H), 1.52(s, 9H).

[実施例 33]

5 2-(2-(4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチルの合成



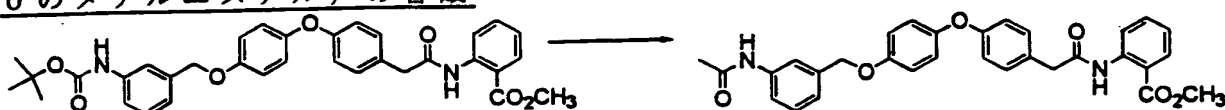
参考例 24 で得られた 2-(2-(4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (300 mg, 0.82 mmol)  
10 を無水 N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、ナトリウムヒドリド (30 mg, abt 60%) を加え、15 分間攪拌した後、N-tert-ブトキシカルボニル-2-ブロモメチルアニリン (540 mg, 1.9 mmol) を加えた。反応混合物を一夜間室温で攪拌した後、水  
15 (150 ml) を加え、酢酸エチルで抽出 (50 ml × 2)、水洗 (100 ml × 3)、有機溶媒を無水硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル 75: 25 v/v) によって精製し、表題化合物 (234 mg, 0.402 mmol) を無色のガム状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造  
20 と一致した。

収率 49%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 11.05 (brs, 1H), 8.72 (dd, 1H, J=1.03, 8.37 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=1.62, 8.10 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8.37 Hz), 7.52 (dt, 1H, J=1.62, 7.29 Hz), 7.42-7.25 (m, 6H), 7.09-6.94 (m, 7H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

## [実施例 3 4]

2-(2-(4-(4-(3-(アセチルアミノ)ベンジルオキシ)フェ  
ノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル (化合物番号 5

5 0 のメチルエステル) の合成

実施例 3 1 で得られた 2-(2-(4-(4-(3-(tert-ブ  
トキシカルボニルアミノ)ベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル)ア  
セチルアミノ)安息香酸メチル(155 mg, 0.266 mmol)を 4 規定塩酸  
10 -1, 4-ジオキサン溶液(5.0 ml)に溶解し、30 分間室温で撹拌  
した後、速やかに溶媒を減圧除去し、減圧下乾燥した。残渣に塩化  
メチレン(10 ml)及びトリエチルアミン(0.11 ml, 0.789 mmol)を加  
え、溶解した。更に、アセチルクロリド(0.025 ml)を加え、一夜間  
室温で撹拌した。反応終了後、反応液に水(100 ml)を加え、直ちに  
15 酢酸エチルで抽出(20 ml×2)した。集めた酢酸エチル層を無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧除去した。得られた残渣  
をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出、ヘキサン：酢酸エチル、  
6 : 4 v/v)によって精製し、表題化合物(110 mg, 0.215 mmol)を  
無色ガム状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMRは表記構造と一致した。

20 収率 81%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.04(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.37 Hz),  
7.99(dd, 1H, J=1.62, 8.10 Hz), 7.60(brs, 1H), 7.53(dd, 2H,  
J=1.62, 8.64 Hz), 7.45-7.23(m, 4H), 7.17(d, 1H, J=7.56 Hz),  
7.06(t, 1H, J=7.02 Hz), 7.00-8.89(m, 6H), 5.02(s, 2H),  
25 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 2.17(s, 3H).

## [実施例 35]

実施例 34 と同様の方法により、実施例 32, 33 で得られた化合物を用い、それぞれ対応する基質と反応させ、下記の化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMRは各表記構造と一致した。

- 5 2-(2-(4-(4-(3-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号 51 のメチルエステル)

収率 49%

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.03(brs, 1H), 8.70(d, 1H, J=8.37 Hz),  
10 8.16(brs, 1H), 7.99(dd, 1H, J=1.62, 8.10 Hz), 7.88(dd, 2H, J=1.62, 6.76 Hz), 7.78(brs, 1H), 7.64(d, 1H, J=7.56 Hz),  
7.55-7.20(m, 9H), 7.09-6.91(m, 6H), 5.05(s, 2H), 3.86(s, 3H).

- 2-(2-(4-(4-(2-(アセチルアミノ)ベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号 4  
15 6 のメチルエステル)

収率 68%

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.06(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.64 Hz),  
8.14(brs, 1H), 8.07(d, 1H, J=8.37 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.62, 8.10 Hz), 7.54(dt, 1H, J=1.62, 8.91 Hz), 7.38-7.26(m, 5H),  
20 7.16-7.93(m, 7H), 5.06(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.73(s, 2H), 2.13(s, 3H).

- 2-(2-(4-(4-(2-(メトキシカルボニルアミノ)ベンジルオキシ)フェノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号 48 のメチルエステル)

- 25 収率 80%

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.04(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.37 Hz),  
8.00(d, 1H, J=8.10 Hz), 7.52(t, 1H, J=8.00 Hz), 7.40-7.90(m,

13H), 6.78-6.60(m, 1H), 5.00(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.73(s, 2H), 3.59(s, 3H).

2-(2-(4-(4-(2-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ)フ  
エノキシ)フェニル)アセチルアミノ)安息香酸メチル(化合物番号

5 49のメチルエステル)

収率 63%

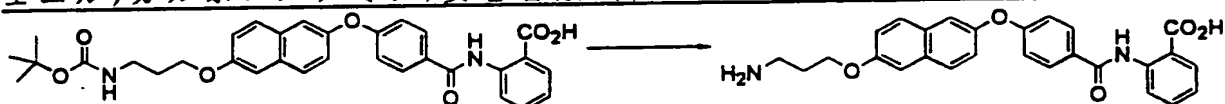
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ 11.06(brs, 1H), 9.16(brs, 1H), 8.73(d, 1H, J=8.37 Hz), 8.33(d, 1H, J=8.37 Hz), 8.11(d, 1H, J=7.12 Hz), 8.00(dd, 2H, J=1.89, 6.21 Hz), 7.88-7.60(m, 4H), 7.60-7.15(m, 7H), 7.10-6.91(m, 5H), 5.16(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.73(s, 2H).

#### [実施例 36]

実施例 7 と同様の方法により、実施例 34, 35 で得られたそれぞれ対応する基質を用い、表 90 の実施例番号 36 と記載された化合物を合成した。化合物の確認は LC-MS を用いて行い、表記構造と一致した。結果は表 90 に記載した。

#### [実施例 37]

2-((4-(6-(3-アミノプロポキシ)-2-ナフチルオキシ)フェ  
ニル)カルボニルアミノ)安息香酸(化合物番号 33)の合成



実施例 8 で得られた 2-((4-(6-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ)-2-ナフチルオキシ)フェニル)カルボニルアミノ)安息香酸(化合物番号 31, 50 mg, 0.09 mmol)を 3 ml の 4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液と 2.5 ml の 1, 4-ジオキサンに溶解し、室温で 5.5 時間、50~60℃で 7 時間攪拌し(加温

後 3 時間経過して、3 ml の 4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液を追加した。)、さらに室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応液液を濃縮し、粗体をエタノール (4 ml) から再結晶し、表題化合物 (14.5 mg, 0.0317 mmol) 得た。白色粒状結晶。<sup>1</sup>H-NMR は表記構造と  
5 一致した。

収率 35 %

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ 2.07 (quint, J=5.9 Hz, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H), 4.18 (t, J=5.9 Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.33 (dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.6 Hz, 1H),  
10 7.61-7.64 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J=8.6 Hz, 1H).



表 4 4

化合物番号	収率(%)	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$	実施例番号
1	68	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 1.13(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 3.52(q, $J=6.9$ Hz, 2 H), 3.73-3.76(m, 4 H), 4.18(t, $J=4.3$ Hz, 2 H), 7.02(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.10-7.18(m, 2 H), 7.22-7.26(m, 1 H), 7.34-7.39(m, 4 H), 7.57(t, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.73(d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.83(d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.95(dd, $J=1.7$ , 7.9 Hz, 1 H), 8.50(d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 11.12(br. s, 1 H), 13.57(br. s, 1 H).	7
1 methylester	80	1.27(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 3.64(q, $J=6.9$ Hz, 2 H), 3.75(s, 2 H), 3.84-3.88(m, 2 H), 3.88(s, 3 H), 4.24(t, $J=4.6$ Hz, 2 H), 7.02-7.25(m, 6 H), 7.31-7.37(m, 3 H), 7.50-7.57(m, 1 H), 7.60(d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.69(d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.01(dd, $J=1.7$ , 8.3 Hz, 1 H), 8.73(dd, $J=1.0$ , 8.6 Hz, 1 H), 11.07(br. s, 1 H).	5
2	73	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 1.91(quint, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.20(q, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.75(s, 2 H), 4.08(t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 5.01(s, 2 H), 7.02(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.07-7.16(m, 2 H), 7.23-7.39(m, 10 H), 7.57(t, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.72(d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.83(d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.95(dd, $J=1.7$ , 7.9 Hz, 1 H), 8.50(d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 11.13(br. s, 1 H), 13.57(br. s, 1 H).	8
2 methylester	69	11.08(brs, 1H), 8.72(t, 1H, $J=8.3$ , 1.3 Hz), 8.01(dd, 1H, $J=8.3$ , 1.3 Hz), 7.69(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.60(d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.53(t, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.37-7.31(m, 8H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.12-7.03(m, 5H), 5.11(s, 2H), 4.14(t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.89(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.46(q, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.10-2.05(m, 2H).	6
3	69	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 1.35-1.65(m, 4 H), 1.77(quint, $J=6.6$ Hz, 2 H), 2.24(t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.74(s, 2 H), 4.05(t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 7.02(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.10-7.15(m, 2 H), 7.23(dd, $J=2.6$ , 8.9 Hz, 1 H), 7.32-7.38(m, 4 H), 7.56(t, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.72(d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.83(d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.95(dd, $J=1.7$ , 7.9 Hz, 1 H), 8.50(d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 11.28(br. s, 1 H).	8
3 methylester ethylester	100	11.07(brs, 1H), 8.73(dd, 1H, $J=8.6$ , 1.0 Hz), 8.01(dd, 1H, $J=7.9$ , 1.7 Hz), 7.69(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.60(d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.57-7.50(m, 1H), 7.37-7.31(m, 3H), 7.23(dd, 1H, $J=8.9$ , 2.6 Hz), 7.15-7.02(m, 5H), 4.14(q, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.07(t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.88(s, 3H), 3.75(s, 2H), 2.35(t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.95-1.80(m, 2H), 1.80-1.65(m, 2H), 1.65-1.45(m, 2H), 1.26(t, 3H, $J=7.3$ Hz).	6

表 4 5

4	53	<sup>1</sup> H - NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 13.57(brs, 2H), 11.17(s, 1H), 11.13(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=3.3 Hz), 8.48(d, 1H, J=3.3 Hz), 7.98-7.93(m, 2H), 7.82(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.72(d, 1H, J=9.2 Hz), 7.61-7.54(m, 2H), 7.38-7.33(m, 4H), 7.23(dd, 1H, J=8.9, 2.6 Hz), 7.16-7.11(m, 3H), 7.02(d, 2H, J=8.6 Hz), 4.14(t, 2H, J=6.3 Hz), 3.75(s, 2H), 2.61(t, 2H, J=6.9 Hz), 2.12(quint, 2H, J=6.9 Hz).	8
4 methylester methylester	41	11.05(brs, 1H), 11.08(brs, 1H), 8.74(dd, 1H, J=8.6, 1.0 Hz), 8.73(dd, 1H, J=8.3, 1.0 Hz), 8.01(d, 2H, J=7.9 Hz), 7.67(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.60-7.50(m, 3H), 7.38-7.31(m, 3H), 7.22(dd, 1H, J=8.9, 2.6 Hz), 7.15-7.02(m, 6H), 4.18(t, 2H, J=6.3 Hz), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.75(s, 2H), 2.71(t, 2H, J=6.9 Hz), 2.30(quint, 2H, J=6.9 Hz).	6
5	86	<sup>1</sup> H - NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 1.91(quint, J=6.3 Hz, 2H), 3.59(t, J=6.3 Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 4.13(t, J=6.3 Hz, 2H), 5.16(br. s, 1H), 7.02(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.24(dd, J=2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.33-7.39(m, 4H), 7.57(t, J=8.9 Hz, 1H), 7.72(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.84(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.95(dd, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 8.49(d, J=8.6 Hz, 1H), 11.72(s, 1H), 14.17(br. s, 1H).	8
5 methylester	44	11.08(brs, 1H), 8.73(dd, 1H, J=8.6, 1.3 Hz), 8.01(dd, 1H, J=8.2, 1.7 Hz), 7.70(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.61(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.53(t, 1H, J=8.6 Hz), 7.37-7.32(m, 3H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.15-7.03(m, 5H), 4.24(t, 2H, J=5.9 Hz), 3.99-3.87(m, 5H), 3.75(s, 2H), 2.12(quint, 2H, J=5.9 Hz).	6
6	50	<sup>1</sup> H - NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 3.72(s, 2H), 5.68(s, 2H), 7.02(s, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.36-7.39(m, 4H), 7.49(t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.68-7.81(m, 3H), 7.96(dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.07(d, J=8.0 Hz, 2H), 8.50(d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.91(brs, 1H).	8
6 methylester	95	11.08(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.0 Hz), 8.06-7.98(m, 3H), 7.69-7.61(m, 3H), 7.55-7.49(m, 3H), 7.37-7.32(m, 3H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.13-7.05(m, 4H), 5.38(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.75(s, 2H).	6

表 4 6

7	63	塩酸塩 : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.18(4H, brs), 3.43(2H, s br), 3.76(2H, s), 3.83(4H, t-like, $J=4.6$ Hz), 4.45(2H, t-like, $J=5.0$ Hz), 7.03(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.14(1H, t-like, $J=7.5$ Hz), 7.20(1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=8.9, 2.7$ Hz), 7.37-7.41(4H, m), 7.57(1H, t, $J=8$ Hz), 7.77(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.86(1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.96(1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 8.52(1H, d, $J=8.3$ Hz), 11.18 (1H, brs).	8
7 methylester	21	11.08(brs, 1H), 8.73(dd, 1H, $J=8.6, 0.7$ Hz), 8.00(dd, 1H, $J=8.1, 1.3$ Hz), 7.69(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.60(d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.53(t, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.37-7.03(m, 9H), 4.22(t, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.89(s, 3H), 3.75(t, 4H, $J=4.6$ Hz), 3.75(s, 2H), 2.87(t, 2H, $J=5.6$ Hz), 2.62(t, 4H, $J=4.6$ Hz).	6
9	40	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 13.58(brs, 1H), 11.16(s, 1H), 8.53(d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.96(dd, 1H, $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.84(d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.78(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.58(m, 1H), 7.41(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.26-7.02(m, 7H), 4.53(brs, 1H), 4.11(t, 2H, $J=6.3$ Hz), 3.78(s, 2H), 3.58(t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.90(quinl, 2H, $J=6.3$ Hz).	8
9 methylester	47	11.10(brs, 1H), 8.72(dd, 1H, $J=8.58, 0.99$ Hz), 8.00(dd, 1H, $J=8.24, 1.65$ Hz), 7.71(d, 1H, $J=8.25$ Hz), 7.68(d, 1H, $J=7.91$ Hz), 7.52(ddd, 1H, $J=8.58, 7.25, 1.65$ Hz), 7.37(d, 2H, $J=8.57$ Hz), 7.20(d, 1H, $J=2.31$ Hz), 7.12-6.99(m, 6H), 4.18(t, 2H, $J=5.93$ Hz), 3.88(s, 3H), 3.88(t, 2H, $J=4.95$ Hz), 3.75(s, 2H), 2.08(m, 2H).	6
10	81	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 13.56(brs, 1H), 11.19(s, 1H), 8.54(d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.96(dd, 1H, $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.85(d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.79(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.57(m, 1H), 7.41(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.23-7.04(m, 7H), 4.15(t, 2H, $J=4.6$ Hz), 3.78(s, 2H), 3.73(t, 2H, $J=4.6$ Hz), 3.51(q, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.14(t, 3H, $J=7.0$ Hz).	8
10 methylester	93	11.10(brs, 1H), 8.73(d, 1H, $J=8.25$ Hz), 7.99(dd, 1H, $J=7.91, 1.65$ Hz), 7.70(d, 1H, $J=8.25$ Hz), 7.67(d, 1H, $J=8.24$ Hz), 7.52(ddd, 1H, $J=8.58, 7.25, 1.32$ Hz), 7.37(d, 2H, $J=8.57$ Hz), 7.21(d, 1H, $J=1.98$ Hz), 7.13-7.03(m, 5H), 6.99(d, 1H, $J=2.64$ Hz), 4.18(t, 2H, $J=4.61$ Hz), 3.87(s, 3H), 3.82(t, 2H, $J=4.62$ Hz), 3.75(s, 2H), 3.60(q, 2H, $J=6.93$ Hz), 1.24(t, 3H, $J=6.93$ Hz).	6

表 4 7

11	33	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 14.05(brs, 1H), 8.46(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.95(dd, 1H, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7.82(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.74(d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.40(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.30-7.20(m, 3H), 7.14-6.94(m, 5H), 4.13(t, 2H, $J=5.5$ Hz), 3.64(s, 2H), 3.07(brm, 4H), 2.74(brm, 2H), 2.70(brs, 4H).	11
11 methylester	48	11.10(brs, 1H), 8.73(dd, 1H, $J=8.58, 0.99$ Hz), 8.01(dd, 1H, $J=8.35, 1.65$ Hz), 7.71(d, 1H, $J=8.58$ Hz), 7.68(d, 1H, $J=7.91$ Hz), 7.53(ddd, 1H, $J=8.57, 7.26, 1.32$ Hz), 7.38(d, 2H, $J=8.90$ Hz), 7.21(d, 1H, $J=1.98$ Hz), 7.13-7.04(m, 5H), 6.99(d, 1H, $J=2.31$ Hz), 4.18(t, 2H, $J=5.94$ Hz), 3.89(s, 3H), 3.76(s, 2H), 2.92(t, 4H, $J=4.62$ Hz), 2.84(t, 2H, $J=5.94$ Hz), 2.56(brm, 4H).	10
12	32	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 8.48(d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.95(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.84(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.78(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.66-7.57(m, 1H), 7.45-7.38(m, 2H), 7.28-7.02(m, 7H), 4.17(t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.72(s, 2H), 3.61-3.56(m, 8H), 2.75(t, 2H, $J=5.7$ Hz).	11
12 methylester	78	11.11(brs, 1H), 8.73(dd, 1H, $J=8.58, 0.66$ Hz), 8.01(dd, 1H, $J=8.25, 1.65$ Hz), 7.72(d, 1H, $J=8.25$ Hz), 7.69(d, 1H, $J=7.91$ Hz), 7.53(ddd, 1H, $J=8.57, 7.26, 1.65$ Hz), 7.38(d, 2H, $J=8.57$ Hz), 7.21(d, 1H, $J=2.31$ Hz), 7.13-7.04(m, 5H), 6.99(d, 1H, $J=2.31$ Hz), 4.19(t, 2H, $J=5.93$ Hz), 3.89(s, 3H), 3.76(s, 2H), 3.74(t, 4H, $J=4.62$ Hz), 2.85(t, 2H, $J=5.94$ Hz), 2.60(t, 4H, $J=4.62$ Hz).	10
13	69	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 8.57(dd, 2H, $J=4.5, 1.5$ Hz), 8.48(d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.97(dd, 1H, $J=7.9, 1.6$ Hz), 7.85(t, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.65-7.54(m, 2H), 7.47-7.36(m, 5H), 7.24-7.05(m, 5H), 5.27(s, 2H), 3.71(s, 2H).	11
13 methylester	85	11.12(brs, 1H), 8.73(d, 1H, $J=8.58$ Hz), 8.62(dd, 2H, $J=4.62, 1.65$ Hz), 8.01(dd, 1H, $J=8.25, 1.65$ Hz), 7.75-7.36(m, 8H), 7.19-7.01(m, 6H), 5.17(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.76(s, 2H).	10
14	10	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 13.19(brs, 1H), 8.49(d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.97(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.84(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.78(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.37(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.40-7.33(m, 2H), 7.25(s, 1H), 7.13(dd, 1H, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7.05-6.96(m, 2H), 7.05(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 4.37(2H, m), 3.67(s, 2H), 3.22(brs, 2H), 2.98(brs, 4H), 1.67(brs, 4H), 1.5-1.4(brs, 2H).	11

表 4 8

14 methylester	60	11.10(brs, 1H), 8.73(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.01(dd, 1H, J=8.25, 1.65 Hz), 7.71(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.68(d, 1H, J=8.24 Hz), 7.53(dd, 1H, J=8.57, 7.26 Hz), 7.37(d, 2H, J=8.24 Hz), 7.21(d, 1H, J=1.98 Hz), 7.12-7.04(m, 5H), 6.99(d, 1H, J=2.31 Hz), 4.18(t, 2H, J=5.93 Hz), 3.89(s, 3H), 3.76(s, 2H), 2.81(t, 2H, J=5.94 Hz), 2.52(t, 4H, J=4.95 Hz), 1.65-1.56(brm, 4H), 1.47-1.43(brm, 2H).	10
16	100	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.20(brs, 1H), 8.51(d, 1H, J=8.6Hz), 7.96(dd, 1H, J=7.6, 1.7Hz), 7.84(d, 1H, J=8.9Hz), 7.73(d, 1H, J=8.9Hz), 7.57(dd, 1H, J=8.6, 7.6Hz), 7.21-7.39(m, 10H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.02(d, 2H, J=8.6Hz), 4.52(brs, 3H), 3.75(s, 2H), 3.49(brm, 1H), 2.03-2.09(brm, 4H), 1.47-1.54(m, 4H).	11
16 methylester	29	11.08(brs, 1H), 8.72(dd, 1H, J=8.6, 1.0Hz), 8.00(dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.69(d, 1H, J=8.9Hz), 7.60(d, 1H, J=8.9Hz), 7.53(ddd, 1H, J=8.6, 7.3, 1.7Hz), 7.24-7.37(m, 9H), 7.03-7.22(m, 3H), 7.04(d, 2H, J=8.6Hz), 4.57(s, 2H), 4.43(brm, 1H), 3.88(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.54(brm, 1H), 2.14-2.17(brm, 4H), 1.55-1.64(m, 4H).	10
17	96	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.90(br, 1H), 8.44(d, 1H, J=8.2Hz), 7.99(d, 1H, J=7.6Hz), 7.82(d, 1H, J=8.9Hz), 7.74(d, 1H, J=8.9Hz), 7.27-7.37(m, 6H), 7.22(dd, 1H, J=8.9, 2.3Hz), 7.11(d, 1H, J=8.9, 2.3Hz), 7.00(d, 2H, J=8.6Hz), 6.95(d, 1H, J=7.3Hz), 4.59(d, 1H, J=3.6Hz), 4.43(brm, 1H), 3.62(s, 2H), 3.56(brm, 1H), 2.05(brm, 2H), 1.88(brm, 2H), 1.30-1.52(m, 4H).	26
18	-	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.27(brs, 1H), 8.50(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.99-7.94(m, 3H), 7.83(d, 1H, J=8.90 Hz), 7.76(d, 1H, J=8.91 Hz), 7.56(d, 1H, J=8.25, 7.59 Hz), 7.39-7.10(m, 5H), 7.02(d, 2H, J=8.58 Hz), 4.71(br, 1H), 3.75(s, 2H), 3.17(brm, 1H), 2.06-1.91(m, 2H), 1.78-1.60(m, 6H).	19
18 methylester	66	11.07(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.41 Hz), 8.00(dd, 1H, J=8.08, 1.65 Hz), 7.68-7.49(m, 3H), 7.36-7.02(m, 9H), 4.58(br, 1H), 3.88(s, 3H), 3.74(s, 2H), 2.80(m, 1H), 2.09-2.04(m, 2H), 1.70-1.46(m, 6H).	18

表 4 9

19	34	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 13.58(br, 1H), 11.27(brs, 1H), 8.51(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.97-7.80(m, 5H), 7.57(dd, 1H, J=8.25, 7.59 Hz), 7.41(d, 2H, J=7.26 Hz), 7.26-7.05(m, 5H), 4.68(br, 1H), 3.77(s, 2H), 3.13(brm, 1H), 2.07-2.02(m, 2H), 1.75-1.60(m, 6H).	19
19 methylester	71	11.10(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.99(dd, 1H, J=7.91, 1.65 Hz), 7.68-7.63(m, 2H), 7.52(dd, 1H, J=7.26, 6.92 Hz), 7.36(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.16-6.97(m, 7H), 4.60(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.27(m, 1H), 2.21-2.16(m, 2H), 2.02(m, 4H), 1.61(m, 2H).	18
20	42% (実施例6 からの収 率)	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9.87(brs, 1H), 8.43(d, 1H, J=8.37 Hz), 8.00(d, 1H, J=7.83 Hz), 7.82(d, 1H, J=9.45 Hz), 7.75(d, 1H, J=8.91 Hz), 7.51(d, 2H, J=7.83 Hz), 7.35(d, 4H, J=8.37 Hz), 7.24(m, 4H), 7.11(d, 1H, J=9.45 Hz), 6.94(m, 3H), 4.24(t, 2H, J=6.48 Hz), 3.59(s, 2H), 3.03(t, 2H, J=6.21 Hz), 2.02(s, 3H).	11
20 methylester	-	11.10(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.64 Hz), 8.23(brs, 1H), 7.99(d, 1H, J=8.10 Hz), 7.69-7.02(m, 16H), 4.22(t, 2H, J=7.02 Hz), 3.87(s, 3H), 3.74(s, 2H), 3.09(t, 2H, J=7.02 Hz), 2.12(s, 3H).	10
21	87	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 3.36(3 H, s), 3.74(2 H, t, J=4.6 Hz), 4.23(2 H, t, J=4.6 Hz), 7.16-7.21(4 H, m), 7.30(1 H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 7.38(1 H, s), 7.49(1 H, s), 7.64(1 H, t, J=8.6 Hz), 7.85(1 H, d, J=8.9 Hz), 7.90(1 H, d, J=8.9 Hz), 7.99(2 H, d, J=8.6 Hz), 8.23(1 H, d, J=7.6 Hz), 8.73(1 H, d, J=8.2 Hz), 12.21(1 H, brs).	8
21 methylester	44	12.00(brs, 1H), 8.93(d, 1H, J=8.9 Hz), 8.23-8.00(m, 3H), 7.75(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.66(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.59(t, 1H, J=7.9 Hz), 7.41(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.23-7.08(m, 6H), 4.23(t, 2H, J=4.7 Hz), 3.92(s, 3H), 3.82(t, 2H, J=4.7 Hz), 3.48(s, 3H).	6
22	82	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 1.14(3 H, t, J=6.9 Hz), 3.52(2 H, q, J=6.9 Hz), 3.76(2 H, t, J=4.3 Hz), 4.20(2 H, t, J=4.3 Hz), 7.16-7.22(4 H, m), 7.31(1 H, dd, J=2.3, 8.9 Hz), 7.39(1 H, d, J=2.3 Hz), 7.57(1 H, d, J=2.6 Hz), 7.65(1 H, dt, J=1.6, 8.6 Hz), 7.81(1 H, d, J=9.2 Hz), 7.90(1 H, d, J=8.9 Hz), 7.97(2 H, d, J=8.6 Hz), 8.04(1 H, dd, J=7.9, 1.7 Hz), 8.69(1 H, d, J=7.6 Hz), 12.15(1 H, s), 13.7(1 H, br s).	8

表 5 0

22 methylester	61	12.01(brs, 1H), 8.93(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.10-8.01(m, 3H), 7.76(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.68-7.58(m, 2H), 7.42(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.25-7.09(m, 6H), 4.26(t, 2H, J=4.6 Hz), 3.95(s, 3H), 3.88(t, 2H, J=4.6 Hz), 3.65(q, 2H, J=6.9 Hz), 1.28(t, 3H, J=6.9 Hz).	6
23	93	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 1.51-1.61(2 H, m), 1.70(2 H, quint, J=7.4 Hz), 1.83(2 H, quint, J=7.6 Hz), 2.36(2 H, t, J=7.3 Hz), 4.10(2 H, t, J=6.6 Hz), 7.01(1 H, t, J=7.3 Hz), 7.15-7.37(8 H, m), 7.56-7.68(m, 4 H), 7.79(1 H, d, J=8.6 Hz), 7.90(1 H, d, J=8.6 Hz), 7.98(1 H, d, J=8.9 Hz), 8.05(1 H, d, J=7.9 Hz), 8.72(1 H, d, J=8.6 Hz), 9.86(1 H, s br), 12.16(1 H, s br).	8
23 methylester	89	12.01(brs, 1H), 8.92(d, 1H, J=8.1 Hz), 8.10-8.01(m, 3H), 7.75(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.67-7.59(m, 2H), 7.50(d, 2H, J=7.9 Hz), 7.40(t, 1H, J=2.3 Hz), 7.32(t, 1H, J=8.3 Hz), 7.26-7.08(m, 9H), 4.10(t, 2H, J=6.2 Hz), 3.95(s, 3H), 2.42(t, 2H, J=7.3 Hz), 1.94-1.80(m, 4H), 1.68-1.58(m, 2H).	6
24	88	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 3.39(2 H, t, J=5.6 Hz), 4.06(2 H, t, J=5.6 Hz), 4.98(2H, s), 7.09-7.16(4 H, m), 7.23-7.34(2 H, m), 7.28(5 H, s), 7.51-7.56(2 H, m), 7.75(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.83(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.92(2 H, d, J=8.2 Hz), 7.98(1 H, d, J=8.3 Hz), 8.63(1 H, d, J=8.2 Hz), 12.11(1 H, s br).	8
24 methylester	97	11.77(s, 1H), 8.67(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.10-7.99(m, 3H), 7.76(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.64(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.50-7.44(m, 2H), 7.44-7.36(m, 5H), 7.32-7.16(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.23(t, 2H, J=6.0 Hz), 3.99(s, 3H), 3.55(dt, 2H, J=7.6, 6.0 Hz).	6
25	31	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 12.32(brs, 1H), 8.70(d, 1H, J=8.2 Hz), 8.12(d, 1H, J=8.7 Hz), 7.99(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.94(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.82(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.64(t, 1H, J=7.3 Hz), 7.56(s, 1H), 7.40(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.32(dd, 1H, J=8.9, 2.3 Hz), 7.22-7.16(m, 4H), 4.19(m, 2H), 3.86(m, 4H), 3.25-3.19(m, 6H), 2.23(m, 2H).	8
25 methylester	94	12.01(brs, 1H), 8.93(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.23-8.01(m, 3H), 7.75(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.64(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.60(t, 1H, J=7.3 Hz), 7.41(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.17-7.09(m, 6H), 4.16(t, 2H, J=6.9 Hz), 3.95(s, 3H), 3.74(t, 4H, J=4.6 Hz), 2.58(t, 2H, J=6.9 Hz), 2.50(t, 4H, J=4.6 Hz), 2.05(t, 2H, J=6.9, 6.9 Hz).	6

表 5 1

26	98	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 8.79(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.14(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.07(d, 2H, J=7.9 Hz), 7.99(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.90(d, 1H, J=9.2 Hz), 7.74(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.66(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.48-7.39(m, 7H), 7.27(d, 4H, J=8.6 Hz), 5.11(s, 2H), 4.20(t, 2H, J=5.9 Hz), 3.31(q, 2H, J=6.3 Hz), 2.08-2.00(m, 2H).	8
26 methylester	66	12.01(brs, 1H), 8.93(dd, 1H, J=8.6, 1.0 Hz), 8.10-8.01(m, 3H), 7.75(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.70-7.57(m, 2H), 7.42-7.31(m, 5H), 7.23-7.09(m, 7H), 5.12(s, 2H), 4.13(t, 2H, J=6.3 Hz), 3.95(s, 3H), 3.47(q, 2H, J=6.6 Hz), 2.09(t, 2H, J=6.6 Hz).	6
27	68	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.14(quint, J=6.6 Hz, 2H), 2.62(t, J=7.3 Hz, 2H), 4.16(t, J=6.3 Hz, 2H), 7.11-7.22(m, 5H), 7.30(dd, J=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.39(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.55-7.68(m, 3H), 7.79(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.89(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.98(d, J=8.9 Hz, 3H), 8.04(dd, J=1.0, 8.3 Hz, 1H), 8.49(d, J=8.6 Hz, 1H), 8.69(d, J=7.9 Hz, 1H), 11.18(s, 1H), 12.15(s, 1H), 13.4-13.8(br, 2H).	8
27 methylester methylester	82	12.01(brs, 1H), 11.16(brs, 1H), 8.92(dd, 1H, J=8.6, 1.0 Hz), 8.75(dd, 1H, J=8.6, 1.0 Hz), 8.10-8.00(m, 4H), 7.74(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.66-7.52(m, 3H), 7.41(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.25-7.05(m, 7H), 4.21(t, 2H, J=5.9 Hz), 3.95(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.73(t, 2H, J=6.9 Hz), 2.32(quint, 2H, J=6.3 Hz).	6
28	74	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 1.93(quint, J=5.9 Hz, 2H), 3.59(t, J=5.9 Hz, 2H), 4.15(t, J=6.3 Hz, 2H), 4.58(m, 1H), 7.15-7.21(m, 4H), 7.31(dd, J=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.39(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.56(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.64(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.80(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.97(d, J=8.9 Hz, 2H), 8.04(dd, J=1.7, 7.9 Hz, 1H), 8.69(d, J=7.6, 1H), 12.21(br. s, 1H), 13.79(br. s, 1H).	8
28 methylester	31	12.02(brs, 1H), 8.93(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.09(dd, 1H, J=7.9, 1.3 Hz), 8.04(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.77(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.67(d, 1H, J=8.2 Hz), 7.64-7.59(m, 1H), 7.42(d, 1H, J=2.6 Hz), 7.24-7.10(m, 6H), 4.27(t, 2H, J=5.9 Hz), 3.96(s, 3H), 3.93(t, 2H, J=5.9 Hz), 2.14(quint, 2H, J=5.9 Hz).	6



表 5 2

29	21	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 3.15-3.50(br, 4H), 3.50-3.70(br, 2H), 3.80-4.00(br, 4H), 4.50(t-like, 2H), 7.16-7.28(m, 4H), 7.35(dd, $J=2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.48(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.66(t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.86(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.93(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.98(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.05(dd, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.69(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 12.14(s, 1H).	8
29 methylester	15	12.02(brs, 1H), 8.93(dd, 1H, $J=8.6, 1.0$ Hz), 8.09(dd, 1H, $J=7.9, 1.7$ Hz), 8.04(d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.76(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.67(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.64-7.58(m, 1H), 7.42(d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.26-7.09(m, 6H), 4.25(t, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.95(s, 3H), 3.79-3.75(m, 4H), 2.89(t, 2H, $J=5.6$ Hz), 2.64(t, 4H, $J=4.6$ Hz).	6
30	82	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 1.33-1.52(6H, m), 1.76-1.82(2H, m), 3.37-3.43(2H, m), 4.08(2H, t, $J=6.6$ Hz), 7.15-7.22(4H, m), 7.30(1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.37(1H, s), 7.55(1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.66(1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.80(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.91(1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.98(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.05(1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.71(1H, d, $J=8.6$ Hz), 12.18(1H, s br).	8
31	71	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 12.33(brs, 1H), 8.79(d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.14(dd, 1H, $J=7.9, 1.3$ Hz), 8.07(d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.99(d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.90(d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.74(t, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.66(d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.46(d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.41(dd, 1H, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.27(d, 4H, $J=8.9$ Hz), 7.05(t, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.18(t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.21(q, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.99(t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.47(s, 9H).	8
31 methylester	100	12.02(brs, 1H), 8.93(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 8.10-8.07(m, 1H), 8.04(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.76(d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.67(d, 1H, $J=9.9$ Hz), 7.61(t, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.42(d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.24-7.10(m, 6H), 4.79(brs, 1H), 4.15(t, 2H, $J=6.3$ Hz), 3.96(s, 3H), 3.39(q, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.10-2.05(m, 2H), 1.46(s, 9H).	6
32	91	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 1.40-1.53(m, 2H), 1.53-1.65(m, 2H), 1.78(quint, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.25(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.07(t, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.15-7.22(m, 4H), 7.30(dd, $J=2.3, 8.9$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.65(t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.90(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.97(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.04(dd, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.69(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 12.05(br. s, 1H), 12.17(s, 1H).	8

表 5 3

32 methylester ethylester	67	12.02(brs, 1H), 8.93(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.09(dd, 1H, J=8.3, 1.7 Hz), 8.04(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.76(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.68-7.58(m, 2H), 7.42(d, 1H, J=2.3 Hz), 7.25-7.10(m, 6H), 4.14(q, 2H, J=7.3 Hz), 4.09(t, 2H, J=7.3 Hz), 3.95(s, 3H), 2.37(t, 2H, J=7.3 Hz), 1.89(quint, 2H, J=7.3 Hz), 1.75(quint, 2H, J=7.3 Hz), 1.62-1.51(m, 2H), 1.27(t, 3H, J=7.3 Hz).	6
33	33	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.07(quint, J=5.9 Hz, 2H), 2.95-3.10(m, 2H), 4.18(t, J=5.9 Hz, 2H), 7.15-7.23(m, 4H), 7.33(dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.38(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.61-7.64(m, 1H), 7.82(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98(d, J=8.9 Hz, 2H), 8.04(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.69(d, J=8.6 Hz, 1H).	37
34	58	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.13(t, 3H, J=6.92 Hz), 3.50(q, 2H, J=6.93 Hz), 3.69(t, 2H, J=4.62 Hz), 3.72(s, 2H), 4.06(t, 2H, J=4.62 Hz), 6.91(d, 2H, J=8.59 Hz), 6.97(s, 4H), 7.13(ddd, 1H, J=1.32, 7.59, 7.92 Hz), 7.32(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.57(ddd, 1H, J=1.65, 6.93, 8.58 Hz), 7.95(dd, 1H, J=1.32, 7.91 Hz), 8.50(d, 1H, J=8.25 Hz), 11.13(s, 1H), 13.56(br, 1H).	11
34 methylester	103	11.04(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.98(dd, 1H, J=7.91, 1.65 Hz), 7.50(ddd, 1H, J=8.58, 7.26, 1.65 Hz), 7.30(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.05(ddd, 1H, J=7.92, 7.26, 0.99 Hz), 7.00-6.87(m, 6H), 4.09(t, 2H, J=4.62 Hz), 3.86(s, 3H), 3.77(t, 2H, J=4.62 Hz), 3.71(s, 2H), 3.60(q, 2H, J=6.91 Hz), 1.24(t, 3H, J=6.91 Hz).	10
35	58	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.39(s, 3H), 3.72(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.92(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.99(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.04(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.13(dd, J=6.9, 7.9 Hz, 1H), 7.33(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57(ddd, J=1.7, 6.9, 8.6 Hz, 1H), 7.95(dd, J=1.7, 7.9 Hz, 1H), 8.50(d, J=8.6 Hz, 1H), 11.17(s, 1H).	8
35 methylester	86	11.04(brs, 1H), 8.72(dd, 1H, J=8.6Hz, 1.0Hz), 7.98(dd, 1H, J=8.2, 1.7Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.6, 6.9, 1.7Hz), 7.31(d, 2H, J=8.6Hz), 7.04(ddd, 1H, J=8.2, 6.9Hz, 1.0Hz), 7.00(d, 2H, J=6.3Hz), 6.98(d, 2H, J=6.3Hz), 6.97(d, 2H, J=8.6Hz), 5.13(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.48(s, 3H).	6

表 5 4

36	39	1. 91-2. 13(m, 4H), 2. 76(s, 3H), 2. 94-3. 33(m, 4H), 3. 73(s, 2H), 4. 62(br, 1H), 6. 93(d, J=8. 6 Hz, 2H), 6. 99(d, J=9. 2 Hz, 2H), 7. 04(d, J=9. 2 Hz, 2H), 7. 13(dd, J=6. 9, 8. 3 Hz, 1H), 7. 34(d, J=8. 6 Hz, 2H), 7. 56(ddd, J=1. 3, 6. 9, 8. 3 Hz, 1H), 7. 95(dd, J=1. 3, 8. 3 Hz, 1H), 8. 50 (d, J=8. 3 Hz, 1H).	11
36 methylester	100	11. 04(brs, 1H), 8. 72(d, 1H, J=8. 6Hz), 7. 99(dd, 1H, J=7. 9Hz, 1. 7Hz), 7. 52(ddd, 1H, J=8. 6, 7. 3, 1. 7Hz), 7. 31(d, 2H, J=8. 6Hz), 7. 06(dd, 1H, J=7. 9, 7. 3Hz), 6. 97(d, 2H, J=9. 2Hz) 6. 96(d, 2H, J=8. 6Hz), 6. 87(d, 2H, J=9. 2Hz), 4. 16-4. 26(m, 1H), 3. 87(s, 3H), 3. 72(s, 2H), 2. 54-2. 70(m, 2H), 2. 30(s, 3H), 1. 96-2. 03(m, 2H), 1. 77-1. 90(m, 2H), 1. 23-1. 30(m, 2H).	10
37	58 実施例 6 からの収 率	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3. 71(s, 2H), 5. 16(s, 2H), 6. 90(d, 2H, J=8. 24 Hz), 7. 02(d, 2H, J=4. 95 Hz), 7. 02(d, 2H, J=4. 95 Hz), 7. 11(dd, 1H, J=6. 93, 7. 92 Hz), 7. 32(d, 2H, J=8. 56 Hz), 7. 43(d, 2H, J=5. 61 Hz), 7. 56(dd, 1H, J=6. 93, 8. 58 Hz), 7. 94(d, 1H, J=7. 59 Hz), 8. 49(d, 1H, J=8. 25 Hz), 8. 57(d, 2H, J=5. 93 Hz), 11. 17(br, 1H).	11
37 methylester	100	11. 07(br, 1H), 8. 73(d, 1H, J=8. 58 Hz), 8. 58(d, 2H, J=5. 94 Hz), 7. 97(dd, 1H, J=8. 24, 1. 65 Hz), 7. 71-7. 30(m, 5H), 7. 05-6. 89(m, 7H), 5. 03(s, 2H), 3. 83(s, 3H), 3. 71(s, 2H).	10
38	50	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3. 34(br, 4H), 3. 53(t, 2H, J=4. 95 Hz), 3. 72(s, 2H), 3. 87(br, 4H), 4. 37(t, 2H, J=4. 95 Hz), 6. 91(d, 2H, J=8. 58 Hz), 7. 03(s, 4H), 7. 13(ddd, 1H, J=1. 32, 7. 26, 7. 59 Hz), 7. 33(d, 2H, J=8. 91 Hz), 7. 57(ddd, 1H, J=1. 32, 7. 26, 8. 58 Hz), 7. 95(dd, 1H, J=1. 65, 7. 91 Hz), 8. 49(d, 1H, J=7. 59 Hz), 11. 11(s, 1H).	11
38 methylester	72	11. 04(brs, 1H), 8. 72(d, 1H, J=8. 58 Hz), 7. 99(dd, 1H, J=7. 91, 1. 32 Hz), 7. 51(ddd, 1H, J=8. 58, 7. 25, 1. 32 Hz), 7. 31(d, 2H, J=8. 58 Hz), 7. 05(dd, 1H, J=7. 91, 7. 59 Hz), 7. 00-6. 85(m, 6H), 4. 08(t, 2H, J=5. 94 Hz), 3. 87(s, 3H), 3. 73(t, 4H, J=4. 52 Hz), 3. 72(s, 2H), 2. 79(t, 2H, J=5. 94 Hz), 2. 58(t, 4H, J=4. 62 Hz).	10
39	40	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2. 16(br, 4H), 3. 41(br, 4H), 3. 65(t, 2H, J=4. 62 Hz), 3. 82(s, 2H), 4. 40(t, 2H, J=4. 97 Hz), 7. 01(d, 2H, J=8. 58 Hz), 7. 12(s, 4H), 7. 22(dd, 1H, J=7. 26, 8. 54 Hz), 7. 43(d, 2H, J=8. 58 Hz), 7. 66(dd, 1H, J=7. 26, 8. 24 Hz), 8. 04(d, 1H, J=7. 92 Hz), 8. 58(d, 1H, J=8. 25 Hz), 11. 26(s, 1H).	11

表 5 5

39 methylester	63	11.03(brs, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.58, 0.99 Hz), 7.99(dd, 1H, J=8.25, 1.65 Hz), 7.52(m, 1H), 7.31(d, 2H, J=8.59 Hz), 7.06(m, 1H), 7.01-6.85(m, 6H), 4.09(t, 2H, J=5.94 Hz), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 2.91(t, 2H, J=5.94 Hz), 2.65(br, 4H), 1.82(t, 4H, J=3.63 Hz).	10
40	50	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.39-1.41(m, 2H), 1.51-1.55(m, 4H), 2.50-2.53(m, 4H), 2.74(t, J=5.9 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 4.07(t, J=5.9 Hz, 2H), 6.86(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.91-6.97(m, 5H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.30(d, J=8.6 Hz, 2H), 8.00(dd, J=1.7, 7.6 Hz, 1H), 8.42(d, J=8.3 Hz, 1H), 11.20(s, 1H).	11
40 methylester	69	11.04(brs, 1H), 8.72(d, 1H, J=8.3Hz), 7.98(dd, 1H, J=8.3Hz, 1.3Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.3, 7.3Hz, 1.3Hz), 7.30(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(dd, 1H, J=8.3, 7.3Hz), 6.97(d, 2H, J=9.2Hz), 6.95(d, 2H, J=8.6Hz), 6.87(d, 2H, J=9.2Hz), 4.08(t, 2H, J=6.3Hz), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 2.76(t, 2H, J=6.3Hz), 2.51-2.52(m, 4H), 1.54-1.64(m, 6H).	10
41	15	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.82(s, 3H), 3.50(br, 10H), 3.73(s, 2H), 4.33(br, 2H), 6.91(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.03(s, 4H), 7.14(dd, J=7.3, 7.9 Hz, 1H), 7.34(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57(dd, J=7.3, 8.6 Hz, 1H), 7.95(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.50(d, J=8.6 Hz, 1H), 11.12(s, 1H).	8
41 methylester	38	11.04(brs, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.6Hz, 0.7Hz), 7.99(dd, 1H, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.6, 8.3, 1.7Hz), 7.31(d, 2H, J=8.9Hz), 7.07(dd, 1H, J=8.3, 7.9, 0.7Hz), 6.98(d, 2H, J=7.3Hz), 6.95(d, 2H, J=7.3Hz), 6.86(d, 2H, J=8.9Hz), 4.08(t, 2H, J=5.9Hz), 3.88(s, 3H), 3.72(s, 2H), 2.82(t, 2H, J=5.9Hz), 2.64(br, 4H), 2.51(br, 4H), 2.31(s, 3H).	6
42		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.43-1.56(m, 6H), 3.40(brm, 4H), 3.57(s, 2H), 4.76(s, 2H), 6.86-6.99(m, 7H), 7.24-7.32(m, 3H), 8.00(dd, J=1.7, 7.6 Hz, 1H), 8.42(d, J=7.9 Hz, 1H), 14.13(brs, 1H).	30
42 methylester	67	11.04(brs, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.6, 1.0Hz), 7.99(dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.6, 7.3, 1.7Hz), 7.31(dd, 2H, J=8.6, 2.0Hz), 7.06(ddd, 1H, J=7.9, 7.3, 1.0Hz), 6.98(d, 2H, J=9.2, 2.6Hz), 6.96(dd, 2H, J=9.2, 2.6Hz), 6.92(d, 2H, J=8.6, 2.0Hz), 4.66(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.55-3.58(br, 2H), 3.46-3.50(br, 2H), 1.57-1.68(br, 6H).	29

表 5 6

43	37	$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta$ 3.72( 2H, s ), 4.30( 4H, s ), 6.91( 2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.92-7.01( 8H, m ), 7.12( 1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$ , and $7.3\text{Hz}$ ), 7.30( 1H, t, $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.32( 2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56( 1H, ddd, $J=8.6\text{Hz}$ , $7.3\text{Hz}$ , and $1.7\text{Hz}$ ), 7.95( 1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$ , and $1.7\text{Hz}$ ), 8.50( 1H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 11.24( 1H, brs ), 13.50-13.60( 1H, br ).	11
43 methylester	68	11.04(brs, 1H), 8.71(dd, 1H, $J=8.6$ , $1.0\text{Hz}$ ), 7.99(dd, 1H, $J=8.2\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 7.52(ddd, 1H, $J=8.6$ , $7.3$ , $1.7\text{Hz}$ ), 7.25-7.33(m, 4H), 7.06(ddd, 1H, $J=8.2$ , $7.3$ , $1.0\text{Hz}$ ), 6.90-7.02(m, 9H), 4.31(s, 4H), 3.87(S, 3H), 3.72(S, 2H).	10
44	44 実施例 6 からの収 率	$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta$ 1.59(m, 2H), 1.92(m, 2H), 3.46(m, 2H), 3.58(s, 2H), 3.86(m, 2H), 4.48(m, 1H), 6.88(d, 2H, $J=8.58\text{Hz}$ ), 6.92(m, 1H), 6.95(s, 4H), 7.26(m, 1H), 7.30(d, 2H, $J=8.25\text{Hz}$ ), 8.01(dd, 1H, $J=1.65$ , $7.92\text{Hz}$ ), 8.43(d, 1H, $J=8.24\text{Hz}$ ), 13.84(br, 1H).	11
44 methylester	-	11.04(brs, 1H), 8.70(d, 1H, $J=8.58\text{Hz}$ ), 7.99(dd, 1H, $J=7.91$ , $1.65\text{Hz}$ ), 7.52(ddd, 1H, $J=8.57$ , $7.26$ , $1.65\text{Hz}$ ), 7.31(d, 2H, $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.06(ddd, 1H, $J=8.25$ , $7.25$ , $0.99\text{Hz}$ ), 6.99-6.91(m, 4H), 6.88(d, 2H, $J=9.24\text{Hz}$ ), 4.40(quint, 1H, $J=3.96\text{Hz}$ ), 3.97(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.56(m, 2H), 2.06-1.96(m, 2H), 1.84-1.72(m, 2H).	10
45	70	$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta$ 11.15(brs, 1H), 9.85(s, 1H), 8.50(d, 1H, $J=8.57\text{Hz}$ ), 7.79(dd, 1H, $J=7.91$ , $1.48\text{Hz}$ ), 7.56(dd, 1H, $J=7.09$ , $6.76\text{Hz}$ ), 7.49(d, 2H, $J=8.24\text{Hz}$ ), 7.31(d, 2H, $J=8.57\text{Hz}$ ), 7.22(d, 2H, $J=8.24\text{Hz}$ ), 7.12(dd, 1H, $J=8.08$ , $7.09\text{Hz}$ ), 6.95(s, 4H), 6.89(d, 2H, $J=8.57\text{Hz}$ ), 4.12(t, 2H, $J=6.76\text{Hz}$ ), 3.71(s, 2H), 2.96(t, 2H, $J=6.76\text{Hz}$ ), 2.01(s, 3H).	11
45 methylester	79	11.03(brs, 1H), 8.69(dd, 1H, $J=8.64$ , $1.08\text{Hz}$ ), 7.97(dd, 1H, $J=8.10$ , $1.62\text{Hz}$ ), 7.67-7.42(m, 4H), 7.29(d, 2H, $J=8.64\text{Hz}$ ), 7.21(d, 2H, $J=8.37\text{Hz}$ ), 7.05(ddd, 1H, $J=8.10$ , $7.29$ , $1.08\text{Hz}$ ), 6.97-6.80(m, 5H), 4.10(t, 2H, $J=7.02\text{Hz}$ ), 3.86(s, 3H), 3.71(s, 2H), 3.03(t, 2H, $J=7.02\text{Hz}$ ), 2.14(s, 3H).	10
47	55 実施例 6 からの収 率	$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta$ 2.61(s, 6H), 3.15(t, 2H, $J=4.95\text{Hz}$ ), 3.60(s, 2H), 4.20(t, 2H, $J=5.28\text{Hz}$ ), 6.87(d, 2H, $J=7.92\text{Hz}$ ), 6.98-7.02(m, 5H), 7.28-7.39(m, 3H), 7.95(d, 1H, $J=6.92\text{Hz}$ ), 8.44(d, 1H, $J=8.25\text{Hz}$ ), 13.11(br, 1H).	11

表 5 7

47 methylester	-	11.03(br, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.58, 0.99 Hz), 7.98(dd, 1H, J=8.24, 1.65 Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.58, 7.25, 1.65 Hz), 7.31(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.05(ddd, 1H, J=8.24, 7.26, 0.99 Hz), 7.01-6.86(m, 6H), 4.04(t, 2H, J=5.61 Hz), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 2.73(t, 2H, J=5.61 Hz), 2.34(s, 6H).	10
89	32	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.35(s, 6H), 4.12(t, 2H, J=4.29 Hz), 4.54(t, 2H, J=4.62 Hz), 7.09-7.25(m, 7H), 7.68(dd, 1H, J=7.25, 7.53 Hz), 7.98(d, 2H, J=8.56 Hz), 8.08(d, 1H, J=7.91 Hz), 8.71(d, 1H, J=8.26 Hz), 12.20(s, 1H).	11
89 methylester	105	11.98(brs, 1H), 8.91(d, 1H, J=8.57 Hz), 8.06(dd, 1H, J=7.92, 1.65 Hz), 8.00(d, 2H, J=8.57 Hz), 7.59(ddd, 1H, J=8.58, 7.26, 1.65 Hz), 7.09(dd, 1H, J=7.59, 7.58 Hz), 7.03-6.92(m, 6H), 4.07(t, 2H, J=5.61 Hz), 3.94(s, 3H), 2.75(t, 2H, J=5.61 Hz), 2.36(s, 6H).	10
90	54	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.37(s, 1H), 8.78(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.14(d, 1H, J=7.91 Hz), 8.04(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.73(dd, 1H, J=8.58, 6.93 Hz), 7.28(dd, 1H, J=7.92, 7.59 Hz), 7.23-7.14(m, 6H), 4.36(t, 2H, J=4.95 Hz), 3.84(t, 4H, J=4.95 Hz), 3.26(br, 2H), 3.04(br, 4H).	11
90 methylester	83	11.98(s, 1H), 8.92(d, 1H, J=8.24 Hz), 8.06(dd, 1H, J=7.91, 1.32 Hz), 8.00(d, 2H, J=8.56 Hz), 7.59(ddd, 1H, J=8.58, 7.26, 1.32 Hz), 7.10(dd, 1H, J=7.92, 7.25 Hz), 7.04-6.91(m, 6H), 4.11(t, 2H, J=5.62 Hz), 3.94(s, 3H), 3.75(t, 4H, J=4.62 Hz), 2.82(t, 2H, J=5.62 Hz), 2.59(t, 4H, J=4.62 Hz).	10
91	13 実施例6 からの収 率	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.20-3.90(br, 10H), 4.48(s, 2H), 7.15-7.32(m, 7H), 7.74(t, 1H, J=7.26 Hz), 8.04(d, 2H, J=8.91 Hz), 8.14(dd, 1H, J=1.32, 7.92 Hz), 8.78(d, 1H, J=7.92 Hz), 9.61(br, 1H), 12.19(s, 1H).	11
92	50	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.96(br, 4H), 2.80-3.80(br, 4H), 3.58(t, 2H, J=4.94 Hz), 4.35(t, 2H, J=4.94 Hz), 7.06-7.21(m, 7H), 7.64(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.24 Hz), 7.95(d, 2H, J=8.90 Hz), 8.05(dd, 1H, J=1.65, 8.25 Hz), 8.69(d, 1H, J=7.92 Hz), 10.55(br, 1H), 12.24(s, 1H)	11

表 5 8

92 methylester	54	11.98(brs, 1H), 8.92(d, 1H, J=8.26 Hz), 8.06(dd, 1H, J=7.91, 1.32 Hz), 8.00(d, 2H, J=8.91 Hz), 7.58(dd, 1H, J=7.26, 6.93 Hz), 7.09(dd, 1H, J=7.91, 7.59 Hz), 7.04-6.92(m, 6H), 4.11(t, 2H, J=5.94 Hz), 3.94(s, 3H), 2.91(t, 2H, J=5.94 Hz), 2.64(brm, 4H), 1.82(brm, 4H).	10
93	31	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 1.42-1.83(br, 6H), 3.03(br, 2H), 3.33(br, 2H), 3.48(br, 2H), 4.42(t, J=5.0 Hz, 2H), 7.08(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.09(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.14(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.19(dd, J=7.6, 8.6 Hz, 1H), 7.65(ddd, J=1.3, 7.6, 7.9 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.6 Hz, 2H), 8.06(dd, J=1.3, 7.9 Hz, 1H), 8.70(d, J=8.6 Hz, 1H), 10.37(br, 1H), 12.15(s, 1H), 13.76(br, 1H).	11
93 methylester	100	11.98(s, 1H) 8.92(d, 1H, J=8.6 Hz) 8.06(dd, 1H, J=8.2, 1.7 Hz) 8.00(d, 2H, J=8.9Hz) 7.58(ddd, 1H, J=8.6, 7.3, 1.7 Hz) 7.09(dd, 1H, J=8.2, 7.3 Hz) 6.99-7.03(m, 4H) 6.93(d, 2H, J=9.2 Hz) 4.10(t, 2H, J=5.9 Hz) 3.94(s, 3H) 2.78(t, 2H, J=5.9 Hz) 2.50-2.54(m, 4H) 1.54-1.64(m, 4H) 1.42-1.52(m, 2H).	10
94	100	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 2.83(s, 3H), 3.46(br, 12H) 4.37(br, 2H), 7.06-7.14(m, 6H), 7.19(dd, J=7.9, 8.6 Hz, 1H) 7.66(dd, J=7.3, 8.6 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.9 Hz, 2H), 8.06(dd, J=1.7, 7.9 Hz, 1H), 8.70(d, J=7.3 Hz, 1H), 12.12(s, 1H).	8
94 methylester	54	11.98(brs, 1H), 8.91(d, 1H, J=8.2 Hz), 8.06(dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.7 Hz), 8.00(d, 2H, J=8.9 Hz), 7.59(ddd, 1H, J=8.2, 7.3 Hz, 1.7Hz), 7.10(dd, 1H, J=8.2, 7.3 Hz), 7.00-7.03(m, 4H), 6.93(d, 2H, J=9.2 Hz), 4.11(t, 2H, J=5.9 Hz), 3.94(s, 3H), 2.84(t, 2H, J=5.9 Hz), 2.65(br, 4H), 2.52(br, 4H), 2.32(s, 3H).	6
121	98	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 11.20(s, 1H), 8.57(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.99(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.87-7.90(m, 2H), 7.75(d, 1H, J=6.8 Hz), 7.54-7.65(m, 4H), 7.35(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.13(t, 1H, J=7.6Hz), 6.92-6.99(m, 6H), 4.33(brs, 1H), 3.74(s, 2H), 3.14(br, 1H), 1.71-1.82(brm, 2H), 1.45-1.61(brm, 6H).	21
121 methylester	60	11.04(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=7.3 Hz), 8.00(dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.4Hz), 7.90(dd, 2H, J=8.1, 1.4 Hz), 7.49-7.58(m, 4H), 7.23-7.32(m, 3H), 7.07(ddd, 1H, J=8.1, 7.3, 1.4 Hz), 6.93-6.96(m, 4H), 6.80-6.87(d, 2H, J=9.2 Hz), 4.47(d, 1H, J=7.6 Hz), 4.31(br, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.31(brm, 1H), 1.90-1.93(m, 2H), 1.58-1.66(m, 6H).	21

表 5 9

124	93	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.20(s, 1H), 8.56(d, 1H, J=8.4 Hz), 8.04(d, 1H, J=0.8 Hz), 7.96-7.99(m, 2H), 7.80-7.85(m, 2H), 7.56(dd, 1H, J=7.8, 7.6 Hz), 7.34(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.13(dd, 1H, J=8.4, 7.6 Hz), 6.92-6.99(m, 6H), 4.36(brs, 1H), 3.74(s, 2H), 3.20(br, 1H), 1.80-1.84(brm, 2H), 1.50-1.60(brm, 6H).	21
124 methylester	44	11.05(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.96-8.01(m, 2H), 7.71(dd, 1H, J=8.4, 1.9 Hz), 7.59(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.9 Hz), 7.30(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.07(ddd, 1H, J=7.8, 7.3, 1.1 Hz), 6.94-6.97(m, 4H), 6.82(d, 2H, J=9.2 Hz), 4.61(d, 1H, J=7.8 Hz), 4.34(br, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.29(brm, 1H), 1.94-1.98(m, 2H), 1.58-1.69(m, 6H).	21
207	82	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.56(br, 1H), 11.13(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.95(dd, 1H, J=7.8, 1.6 Hz), 7.86(d, 1H, J=7.3 Hz), 7.47-7.71(m, 5H), 7.33(dd, 2H, J=8.4 Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.8, 7.3 Hz), 6.90-6.97(m, 6H), 4.35(brs, 1H), 3.72(s, 2H), 3.16(br, 1H), 1.78(brm, 2H), 1.45-1.58(brm, 6H).	21
207 methylester	77	11.05(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.99(dd, 1H, J=8.1 Hz, 1.6 Hz), 7.70(d, 1H, J=7.8 Hz), 7.46-7.63(m, 3H), 7.24-7.32(m, 4H), 7.07(dd, 1H, J=8.1, 7.3 Hz), 6.93-6.97(m, 4H), 6.82(d, 2H, J=9.2 Hz), 4.32(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.28-3.36(m, 1H), 1.93-1.96(m, 2H), 1.55-1.68(m, 6H).	21
214	77	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.54(br, 1H), 11.13(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.94-8.07(m, 6H), 7.57(ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.4 Hz), 7.32(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.8 Hz, 7.3 Hz), 6.90-6.98(m, 6H), 4.35(brs, 1H), 3.73(s, 2H), 3.18(br, 1H), 1.79-1.80(brm, 2H), 1.46-1.59(m, 6H).	21
214 methylester	90	11.05(s, 1H), 8.71(dd, 1H, J=8.4, 0.8 Hz), 8.03(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.99(dd, 1H, J=8.1, 1.4 Hz), 7.77(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.4 Hz), 7.31(d, 2H, J=8.9 Hz), 7.07(ddd, 1H, J=8.1, 7.3, 0.8 Hz), 6.91-7.04(m, 4H), 6.81(d, 2H, J=6.8 Hz), 4.93(d, 1H, J=7.6 Hz), 4.32(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.73(s, 2H), 3.27-3.33(m, 1H), 1.93-1.97(m, 2H), 1.57-1.69(m, 6H).	21



表 6 0

215	80	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 8.49(d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.97(s, 1H), 7.96(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.87(d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.58(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.51-7.57(m, 1H), 7.32(d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.11(dd, 1H, $J=8.1$ Hz, 7.3 Hz), 6.89-6.97(m, 6H), 4.34(br, 1H), 3.70(s, 2H), 3.15(br, 1H), 1.79(brm, 2H), 1.45-1.58 (m, 6H).	21
215 methylester	93	11.05(s, 1H), 8.71(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.11(d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.95-8.01(m, 3H), 7.51(ddd, 1H, $J=8.4$ , 7.3, 1.6 Hz), 7.43(d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.32(d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.31(d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.06(dd, 1H, $J=7.3$ , 7.0 Hz), 6.88-6.93(m, 4H), 6.81(d, 2H, $J=8.9$ Hz), 5.21(d, 1H, $J=7.6$ Hz), 4.31(br, 1H), 3.86(s, 3H), 3.73(s, 2H), 3.27-3.33(m, 1H), 1.92-1.97(m, 2H), 1.57-1.71 (m, 6H).	21
217 methylester	88	11.05(brs, 1H), 8.70(dd, 1H, $J=8.3$ , 0.9 Hz), 8.21(t, 1H, $J=1.4$ Hz), 8.13(ddd, 1H, $J=7.8$ , 1.6, 1.4 Hz), 7.99(dd, 1H, $J=8.1$ , 1.6 Hz), 7.83(ddd, 1H, $J=8.1$ , 1.6, 1.4 Hz), 7.64(dd, 1H, $J=8.1$ , 7.8 Hz), 7.51(ddd, 1H, $J=8.3$ , 7.3, 1.6 Hz), 7.31(d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.06(ddd, 1H, $J=8.1$ , 7.3, 0.9 Hz), 6.92-6.97(m, 4H), 6.81(d, 2H, $J=7.0$ Hz), 5.32(d, 1H, $J=7.6$ Hz), 4.32(brs, 1H), 3.87(s, 3H), 3.73(s, 2H), 3.26-3.39(m, 1H), 1.93-1.98(m, 2H), 1.57-1.67 (m, 6H).	21
410	37	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 11.13(s, 1H), 8.45(d, 1H, $J=8.57$ Hz), 8.08(s, 1H), 7.96(d, 1H, $J=7.92$ Hz), 7.81(d, 1H, $J=8.25$ Hz), 7.57(dd, 1H, $J=7.59$ , 7.92 Hz), 7.18-7.03(m, 5H), 6.97(d, 1H, $J=8.25$ Hz), 4.39-4.37(m, 2H), 4.00-3.70(brm, 4H), 3.80-3.77(m, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.32(br, 4H).	11
410 methylester	44	11.17(brs, 1H), 8.68(d, 1H, $J=8.58$ Hz), 8.16(d, 1H, $J=2.31$ Hz), 8.01(dd, 1H, $J=1.32$ , 7.92 Hz), 7.71(dd, 1H, $J=2.31$ , 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, $J=1.32$ , 7.26, 8.58 Hz), 7.11-7.05(m, 3H), 6.93-6.87(m, 3H), 4.12(t, 2H, $J=5.61$ Hz), 3.89(s, 3H), 3.76-3.73(m, 4H), 3.70(s, 2H), 2.82(t, 2H, $J=5.61$ Hz), 2.61-2.58(m, 4H).	10
411	45	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ; $\delta$ 14.13(br, 1H), 8.41 (d, 1H, $J=8.25$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=2.31$ Hz), 8.00(dd, 1H, $J=1.65$ , 7.92 Hz), 7.79(dd, 1H, $J=2.31$ , 8.58 Hz), 7.70(d, 1H, $J=1.65$ Hz), 7.28(ddd, 1H, $J=1.65$ , 7.26, 8.25 Hz), 7.04(s, 4H), 6.98-6.92(m, 2H), 6.59(d, 1H, $J=3.30$ Hz), 6.48(dd, 1H, $J=1.98$ , 2.97 Hz), 5.05(s, 2H), 3.62(s, 2H).	11

表 6 1

411 methylester	50	11.17(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.16(d, 1H, J=1.98 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.32, 7.92 Hz), 7.72(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.25, 8.58 Hz), 7.45(dd, 1H, J=0.99, 1.98 Hz), 7.13-6.97(m, 5H), 6.88(d, 1H, J=8.58 Hz), 6.43(d, 1H, J=2.97 Hz), 6.38(dd, 1H, J=1.98, 2.97 Hz), 4.99(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H).	10
412	15	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 11.32(brs, 1H), 8.69(brs, 1H), 8.56(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.09(s, 1H), 7.96(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.89(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.81(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.63-7.52(m, 2H), 7.44(dd, 1H, J=7.25, 7.59 Hz), 7.16-7.07(m, 5H), 6.96(d, 1H, J=8.58 Hz), 5.16(s, 2H), 3.76(s, 2H).	11
413	35	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 14.00-13.00(br, 1H), 11.90-11.30(br, 1H), 11.12(brs, 1H), 8.45(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.81(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.58(dd, 1H, J=7.59, 7.92 Hz), 7.18-6.96(m, 6H), 4.39(s, 2H), 3.77-3.44(br, 12H), 2.83(s, 3H).	11
413 methylester	72	11.17(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.64 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.64, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.57 Hz), 7.11-7.04(m, 3H), 6.94-6.86(m, 3H), 4.10(t, 2H, J=5.61 Hz), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.82(t, 2H, J=5.61 Hz), 2.63(br, 4H), 2.49(br, 4H), 2.30(s, 3H).	10
414	56	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 13.90-13.30(br, 1H), 11.16(s, 1H), 10.12-9.71(br, 1H), 8.45(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.08(d, 1H, J=2.31 Hz), 7.96(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.82(dd, 1H, J=2.31, 8.25 Hz), 7.57(dd, 1H, J=7.26, 8.58 Hz), 7.17-6.96(m, 6H), 4.38(brt, 2H, J=4.95 Hz), 3.77(s, 2H), 3.58-3.38(brm, 4H), 3.15-2.86(m, 2H), 1.87-1.28(m, 6H).	11
414 methylester	72	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.64 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.64, 8.58 Hz), 7.52(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.91 Hz), 7.10-7.03(m, 3H), 6.94-6.86(m, 3H), 4.10(t, 2H, J=5.94 Hz), 3.89(s, 3H), 3.69(s, 2H), 2.77(t, 2H, J=5.94 Hz), 2.53-2.49(m, 4H), 1.57-1.65(m, 4H), 1.48-1.42(m, 2H).	10

表 6 2

415	43	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.56(br, 1H), 11.16(brs, 1H), 8.47(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.09(s, 1H), 7.96(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.80(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.57(dd, 1H, J=7.59, 8.25 Hz), 7.14(dd, 1H, J=7.59, 7.92 Hz), 7.06-6.93(m, 5H), 4.08(t, 2H, J=3.96 Hz), 3.76(s, 2H), 3.70(t, 2H, J=3.66 Hz), 3.52(q, 2H, J=6.93 Hz), 1.14(t, 3H, J=6.93 Hz).	11
415 methylester	47	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, 1.65, 7.25, 8.53 Hz), 7.11-7.05(m, 3H), 6.94(d, 2H, J=8.90 Hz), 6.87(d, 1H, J=8.58 Hz), 4.12(t, 2H, J=4.62 Hz), 3.89(s, 3H), 3.79(t, 2H, J=4.29 Hz), 3.70(s, 2H), 3.61(q, 2H, J=6.93 Hz), 1.25(t, 3H, J=6.93 Hz).	10
416	41	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00-13.00(br, 1H), 11.20(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.09(d, 1H, J=2.31 Hz), 7.95(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.80(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.57(dd, 1H, J=7.59, 8.25 Hz), 7.14(dd, 1H, J=7.59, 7.59 Hz), 6.91-7.07(m, 5H), 4.56-4.50(m, 1H), 3.90-3.82(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.52-3.44(m, 2H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.65-1.52(m, 2H).	11
416 methylester	31	11.18(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.72(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.54(ddd, 1H, J=1.65, 6.93, 8.58 Hz), 7.12-7.05(m, 3H), 6.95-6.87(m, 3H), 4.48-4.39(m, 1H), 4.03-3.92(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.70(s, 2H), 3.62-3.53(m, 2H), 2.06-1.99(m, 2H), 1.85-1.74(m, 2H).	10
417	68	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.18(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=7.59 Hz), 8.09(d, 1H, J=1.98 Hz), 7.95(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.80(dd, 1H, J=8.58, 1.65 Hz), 7.56(dd, 1H, J=8.25, 7.59 Hz), 7.28(dd, 2H, J=7.92, 7.26 Hz), 7.14(dd, 1H, J=7.92, 7.26 Hz), 7.07-6.89(m, 8H), 4.13(t, 4H, J=6.27 Hz), 3.76(s, 2H), 2.17(m, 2H).	11
417 methylester	61	11.16(brs, 1H), 8.68(dd, 1H, J=8.58, 0.99 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.00(dd, 1H, J=7.92, 1.65 Hz), 7.70(dd, 1H, J=8.25, 2.64 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=8.58, 7.25, 1.65 Hz), 7.27(m, 2H), 7.08(m, 1H), 7.06(d, 2H, J=8.90 Hz), 6.96-6.77(m, 6H), 4.16(t, 2H, J=5.94 Hz), 4.15(t, 2H, J=5.94 Hz), 3.88(s, 3H), 3.69(s, 2H), 2.26(quint, 2H, J=5.94 Hz).	10

表 6 3

418	17 実施例 6 からの収 率	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.33(brs, 1H), 8.45(d, 1H, J=8.57 Hz), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=7.59 Hz), 7.79(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.55(dd, 1H, J=8.25, 7.58 Hz), 7.12(dd, 1H, J=7.59, 7.26 Hz), 7.06-6.92(m, 5H), 4.05(t, 2H, J=4.62 Hz), 3.75(s, 2H), 3.69(t, 2H, J=3.96 Hz), 3.63(m, 1H), 1.11(d, 6H, J=5.94 Hz).	11
419	23 実施例 6 からの収 率	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.19(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.09(d, 1H, J=2.31 Hz), 7.95(dd, 1H, J=7.92, 1.65 Hz), 7.80(dd, 1H, J=8.58, 1.98 Hz), 7.56(dd, 1H, J=8.25, 7.26 Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.59, 7.59 Hz), 7.05(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.97(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.92(d, 1H), 4.11(t, 2H, J=4.95 Hz), 3.80(t, 2H, J=4.62 Hz), 3.75(br, 6H).	11
420	50	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.93(brs, 1H), 8.45(d, 1H, J=8.24 Hz), 8.08(s, 1H), 7.96(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.79(dd, 1H, J=8.25, 1.65 Hz), 7.49(dd, 1H, J=7.92, 7.92 Hz), 7.12-6.91(m, 6H), 4.06(t, 2H, J=4.29 Hz), 3.74(t, 2H), 3.72(s, 2H), 3.32(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.21(m, 6H).	11
420 methylester	86	11.16(brs, 1H), 8.67(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.00(dd, 1H, J=7.91, 1.65 Hz), 7.71(dd, 1H, J=8.58, 2.31 Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.58, 7.25, 1.65 Hz), 7.07(m, 1H), 7.06(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.93(d, 2H, J=9.23 Hz), 6.86(d, 1H, J=8.25 Hz), 4.10(t, 2H, J=4.95 Hz), 3.89(s, 3H), 3.80(t, 2H, J=4.62 Hz), 3.69(s, 2H), 3.29(m, 1H), 1.92-1.80(m, 2H), 1.75-1.60(m, 2H), 1.34-1.20(m, 6H).	10
421	65	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.23(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.41 Hz), 8.09(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=7.75 Hz), 7.80(dd, 1H, J=8.58, 2.64 Hz), 7.56(dd, 1H, J=7.75, 7.26 Hz), 7.10(dd, 1H, J=7.75, 7.59 Hz), 7.05-6.93(m, 5H), 4.36(m, 1H), 3.75(s, 2H), 3.24(s, 3H), 3.21(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.67(m, 4H), 1.42(m, 2H).	11
421 methylester	71	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.41 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.00(dd, 1H, J=7.92, 1.65 Hz), 7.71(dd, 1H, J=8.41, 2.48 Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.74, 7.09, 1.65 Hz), 7.16-7.02(m, 3H), 6.97-6.82(m, 3H), 4.30(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.33(s, 3H), 3.30(m, 1H), 2.09-1.25(m, 8H).	10

表 6 4

422	43	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : $\delta$ 11.19(brs, 1H), 8.46(d, 1H, $J=8.08$ Hz), 8.08(s, 1H), 7.95(dd, 1H, $J=7.92$ , 1.65 Hz), 7.80(dd, 1H, $J=8.58$ , 2.31 Hz), 7.56(dd, 1H, $J=8.58$ , 7.26 Hz), 7.13(dd, 1H, $J=7.59$ , 7.59 Hz), 7.07-6.92(m, 5H), 4.08(t, 2H, $J=4.45$ Hz), 3.76(s, 2H), 3.72(t, 2H), 3.59(t, 2H, $J=3.29$ Hz), 3.50(t, 2H, $J=2.64$ Hz), 3.44(q, 2H, $J=7.09$ Hz), 1.10(t, 3H, $J=7.09$ Hz).	11
422 methylester	80	11.16(brs, 1H), 8.68(dd, 1H, $J=8.58$ , 0.99 Hz), 8.16(d, 1H, $J=2.47$ Hz), 8.00(dd, 1H, $J=7.92$ , 1.65 Hz), 7.71(dd, 1H, $J=8.41$ , 2.47 Hz), 7.51(ddd, 1H, $J=8.58$ , 7.25, 1.65 Hz), 7.10-7.02(m, 3H), 6.95-6.85(m, 3H), 4.13(t, 2H, $J=5.11$ Hz), 3.89(s, 3H), 3.86(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.69(s, 2H), 3.61(m, 2H), 3.54(q, 2H, $J=6.93$ Hz), 1.21(t, 3H, $J=6.93$ Hz).	10
423	50	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : $\delta$ 11.66(brs, 1H), 8.66(d, 1H, $J=8.74$ Hz), 8.46(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=8.24$ Hz), 7.91(dd, 1H, $J=8.74$ , 2.64 Hz), 7.51(dd, 1H, $J=8.90$ , 7.25 Hz), 7.10-6.97(m, 3H), 6.93(d, 2H, $J=9.07$ Hz), 6.83(d, 1H, $J=8.57$ Hz), 4.07(t, 2H, $J=4.61$ Hz), 3.75(t, 2H), 3.72(s, 2H), 3.44(s, 3H).	11
423 methylester	86	11.15(brs, 1H), 8.67(d, 1H, $J=8.57$ Hz), 8.16(d, 1H, $J=2.14$ Hz), 7.98(dd, 1H, $J=7.92$ , 2.80 Hz), 7.70(dd, 1H, $J=8.41$ , 2.31 Hz), 7.51(ddd, 1H, $J=8.58$ , 7.25, 1.65 Hz), 7.09-7.05(m, 3H), 6.97-6.79(m, 3H), 4.10(dd, 2H, $J=6.10$ , 4.62 Hz), 3.88(s, 3H), 3.73(dd, 2H, $J=5.77$ , 4.78 Hz), 3.69(s, 2H), 3.44(s, 3H).	10
424	62	11.11(brs, 1H), 8.45(d, 1H, $J=8.74$ Hz), 8.09(s, 1H), 7.95(d, 1H, $J=7.91$ Hz), 7.79(dd, 1H, $J=8.57$ , 2.47 Hz), 7.56(dd, 1H, $J=8.08$ , 7.75 Hz), 7.13(dd, 1H, $J=7.91$ , 6.26 Hz), 7.06-6.90(m, 5H), 4.08(t, 2H, $J=4.45$ Hz), 3.75(s, 2H), 3.69(t, 2H, $J=3.95$ Hz), 3.46(t, 2H, $J=6.26$ Hz), 1.50(m, 2H), 1.34(m, 2H), 0.88(t, 3H, $J=7.26$ Hz).	11
424 methylester	75	11.16(brs, 1H), 8.67(d, 1H, $J=8.41$ Hz), 8.16(d, 1H, $J=2.47$ Hz), 8.00(dd, 1H, $J=7.92$ , 1.65 Hz), 7.71(dd, 1H, $J=8.41$ , 2.31 Hz), 7.52(ddd, 1H, $J=8.58$ , 7.56, 1.65 Hz), 7.10-7.04(m, 3H), 6.93(d, 2H, $J=9.07$ Hz), 6.87(d, 1H, $J=8.41$ Hz), 4.11(t, 2H, $J=4.62$ Hz), 3.88(s, 3H), 3.77(t, 2H, $J=4.45$ Hz), 3.69(s, 2H), 3.53(t, 2H, $J=6.60$ Hz), 1.59(m, 2H), 1.37(m, 2H), 0.92(t, 3H, $J=7.26$ Hz).	10

表 6 5

425	76	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11.12(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.24 Hz), 8.09(d, 1H, J=2.64 Hz), 7.95(dd, 1H, J=7.91, 1.81 Hz), 7.80(dd, 1H, J=8.41, 2.63 Hz), 7.57(dd, 1H, J=8.74, 7.25 Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.91, 7.25 Hz), 7.06-6.92(m, 5H), 4.08(t, 2H, J=4.28 Hz), 3.76(s, 2H), 3.74(t, 2H, J=4.28 Hz), 3.59(t, 2H, J=3.13 Hz), 3.47(t, 2H, J=2.80 Hz), 3.25(s, 3H).	11
425 methylester	83	11.15(brs, 1H), 8.67(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.47 Hz), 7.99(dd, 1H, J=7.92, 1.32 Hz), 7.68(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.28-7.01(m, 3H), 6.95-6.77(m, 3H), 4.13(t, 2H, J=5.11 Hz), 3.88(s, 3H), 3.87(t, 2H, J=5.60 Hz), 3.72(t, 2H, J=5.11 Hz), 3.69(s, 2H), 3.57(t, 2H, J=5.11 Hz), 3.39(s, 3H).	10
426	86	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11.19(brs, 1H), 8.45(d, 1H, J=8.57 Hz), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.80(dd, 1H, J=8.57, 2.63 Hz), 7.56(dd, 1H, J=8.90, 6.76 Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.75, 7.42 Hz), 7.06-6.92(m, 5H), 4.08(t, 2H, J=4.28 Hz), 3.75(s, 2H), 3.69(t, 2H, J=3.46 Hz), 3.41(t, 2H, J=6.59 Hz), 1.52(m, 2H), 0.87(t, 3H, J=7.25 Hz).	11
426 methylester	80	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.41 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.00(dd, 1H, J=7.92, 1.65 Hz), 7.71(dd, 1H, J=8.41, 2.47 Hz), 7.52(m, 1H), 7.10-7.03(m, 3H), 6.93(d, 2H, J=8.91 Hz), 6.87(d, 1H, J=8.41 Hz), 4.11(t, 2H, J=5.11 Hz), 3.89(s, 3H), 3.78(t, 2H, J=5.11 Hz), 3.69(s, 2H), 3.49(t, 2H, J=6.59 Hz), 1.62(m, 2H), 0.93(t, 3H, J=7.42 Hz).	10
427	79	11.69(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.4 Hz), 8.11(d, 1H, J=2.2 Hz), 7.96(dd, 1H, J=7.8 Hz), 7.77-7.87(m, 3H), 7.56(d, 1H, J=2.4 Hz), 7.52(dd, 1H, J=7.8, 7.3 Hz), 7.39(d, 1H, J=2.4 Hz), 7.27(dd, 1H, J=8.6, 2.2 Hz), 7.18(dd, 1H, J=8.9, 2.4 Hz), 7.11(dd, 1H, J=8.4, 7.3 Hz), 7.04(d, 1H, J=8.1 Hz), 4.23(t, 2H, J=5.7 Hz), 3.76(s, 2H), 3.60-3.63(m, 4H), 2.83(t, 2H, J=5.7 Hz), 2.56-2.59(m, 4H).	11
427 methylester	56	11.17(brs, 1H), 8.69(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.17(s, 1H), 7.98-8.02(m, 1H), 7.64-7.76(m, 3H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.07-7.17(m, 3H), 6.93-6.96(m, 1H), 4.20-4.24(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.73-3.77(m, 4H), 3.71(s, 2H), 2.84-2.88(m, 2H), 2.59-2.62(m, 4H).	10

表 6 6

428	57	10.76(brs, 1H), 8.76(d, 1H, J=7.58 Hz), 8.10(dd, 1H, J=7.92, 1.65 Hz), 7.59(ddd, 1H, J=8.58, 7.26, 1.65 Hz), 7.44(dd, 1H, J=1.98, 0.99 Hz), 7.29(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.09(ddd, 1H, J=7.91, 7.26, 0.99 Hz), 6.98(d, 2H, J=8.58 Hz), 6.94-6.84(m, 4H), 6.42-6.37(m, 2H), 4.93(s, 2H), 3.76(s, 2H).	11
428 methylester	35	11.03(brs, 1H), 8.71(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.99(dd, 1H, J=7.91, 1.65 Hz), 7.52(ddd, 1H, J=8.58, 7.25, 1.65 Hz), 7.45(dd, 1H, J=1.65, 0.66 Hz), 7.31(d, 2H, J=8.58 Hz), 7.06(dd, 1H, J=7.26, 6.92 Hz), 7.01-6.87(m, 6H), 6.43-6.37(m, 2H), 4.98(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.73(s, 2H).	10
981	75	13.51(br, 1H), 11.16(brs, 1H), 9.31(brs, 1H), 8.47(d, 1H, J=7.6 Hz), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.77(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.56(t, 1H, J=7.9 Hz), 7.13(t, 1H, J=7.9 Hz), 6.94-6.87(m, 3H), 6.77(d, 2H, J=8.9 Hz), 3.75(s, 2H).	11
982	30	11.77(brs, 1H), 8.66(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.51(s, 1H), 8.02(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.94(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.51(t, 1H, J=7.1 Hz), 7.01-7.09(m, 3H), 6.83-6.88(m, 3H), 4.68(brm, 1H), 3.73(s, 2H), 1.4-2.0(brm, 8H).	11
983	41	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.27(brs, 1H), 8.55(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.18(d, 1H, J=1.98 Hz), 8.04(dd, 1H, J=1.32, 7.92 Hz), 7.89(dd, 1H, J=2.31, 8.25 Hz), 7.66(ddd, 1H, J=1.32, 6.92, 8.58 Hz), 7.23(dd, 1H, J=6.93, 7.59 Hz), 7.12(d, 2H, J=9.24 Hz), 7.03(d, 1H, J=8.24 Hz), 6.99(d, 2H, J=8.91 Hz), 4.53(m, 1H), 3.85(s, 2H), 2.01-1.50(m, 14H).	11
984	38	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.66(br, 1H), 11.27(brs, 1H), 8.55(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.18(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.05(dd, 1H, J=1.32, 7.92 Hz), 7.89(dd, 1H, J=2.31, 8.25 Hz), 7.66(dd, 1H, J=6.93, 7.25 Hz), 7.23(t, 1H, J=7.26 Hz), 7.12(d, 2H, J=8.91 Hz), 7.04(d, 1H, J=8.57 Hz), 7.03(d, 2H, J=8.80 Hz), 4.25(m, 1H), 3.85(s, 2H), 1.70(m, 4H), 1.00(t, 6H, J=7.26 Hz).	11
985	35	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.15(brs, 1H), 8.40(d, 1H, J=7.92 Hz), 8.05(d, 1H, J=1.98 Hz), 8.00(d, 1H, J=7.59 Hz), 7.77(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.27(dd, 1H, J=7.26, 7.92 Hz), 7.02-6.89(m, 6H), 4.27(m, 1H), 3.60(s, 2H), 1.89(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.53-1.23(m, 6H).	11

表 6 7

987	23	11.64(brs, 1H), 8.65(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.45(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.91(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.51(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.06(m, 1H), 7.03(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.90-6.82(m, 3H), 3.86(m, 1H), 3.74(s, 2H), 1.80-1.60(brm, 4H), 1.55-1.20(br, 18H).	11
990	86	11.72 (brs, 1H), 8.66(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.48(d, 1H, J=2.0 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.93(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.51(dt, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.03-7.07(m, 1H), 7.04(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.89(d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.83(d, 1H, J= 8.6 Hz), 5.19(t, 1H, J=7.1 Hz), 3.88(t, 2H, J=7.1 Hz), 3.73(s, 2H), 2.46(q, 2H, J=6.9 Hz), 1.73(s, 3H), 1.66(s, 3H).	11
991	97	11.71(brs, 1H), 8.66(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.48(s, 1H), 8.01(d, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.93(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.51(t, 1H, J=7.2 Hz), 7.09-7.06(m, 1H), 7.05(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.92(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.85(d, 1H, J=8.6 Hz), 6.10-5.96(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.28(m, 1H), 4.48 (dd, 2H, J=1.3, 4.8 Hz), 3.73(s, 2H).	11
992	69	11.68 (sbr, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.67-5.89 (m, 2H), 4.40 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.73 (s, 2H), 1.75 (d, 3H, J = 6.3 Hz).	11
993	42	11.71(brs, 1H), 8.66(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.49(d, 1H, J=2.0 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.7, 7.9 Hz), 7.93(dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 7.50(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.09-7.06(m, 1H), 7.04(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.92(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.84(d, 1H, J=8.6 Hz), 5.08(s, 1H), 4.98(s, 1H), 4.38(s, 2H), 3.73(s, 2H), 1.81(s, 3H).	11
994	86	11.70(brs, 1H), 8.65(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.48(d, 1H, J=2.0 Hz), 8.03(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.91(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.51(t, 1H, J=7.2 Hz), 7.06-7.00(m, 1H), 7.01(d, 2H, J=8.3 Hz), 6.91(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.83(d, 1H, J=8.6 Hz), 5.47(t, 1H, J=6.2 Hz), 5.09(t, 1H, J=6.2 Hz), 4.49(d, 2H, J=6.2 Hz), 3.73(s, 2H), 2.09(brm, 4H), 1.71(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.60(s, 3H).	11
1002	10	11.67(brs, 1H), 8.66(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.45(s, 1H), 8.02(dd, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.91(dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 7.54(t, 1H, J=7.2 Hz), 7.09-6.82(m, 6H), 6.40-6.32(m, 1H), 5.97-5.84(m, 2H), 5.37-5.05(m, 3H), 4.52(d, J=4.3 Hz, 1H), 3.72(s, 2H).	11



表 6 8

1017	60	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 13.56(br, 1H), 11.18(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.57 Hz), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.79(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.57(dd, 1H, J=7.26, 8.58 Hz), 7.37(m, 2H), 7.16-6.92(m, 8H), 4.17(t, 2H, J=6.60 Hz), 3.76(s, 2H), 3.03(t, 2H, J=6.60 Hz).	11
1019	34	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 14.26(br, 1H), 8.40(d, 1H, J=7.92 Hz), 8.19(d, 2H, J=7.26 Hz), 8.05(s, 1H), 8.00(d, 1H, J=7.58 Hz), 7.78(d, 1H, J=6.27 Hz), 7.64(d, 2H, J=7.92 Hz), 7.26(dd, 1H, J=6.93, 8.25 Hz), 7.04-6.85(m, 5H), 6.77(d, 1H, J=7.91 Hz), 4.26(t, 2H, J=6.6 Hz), 3.61(s, 2H), 3.20(t, 2H, J=6.27 Hz).	11
1021	82	13.56(br, 1H), 11.18(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=7.58 Hz), 8.08(d, 1H, J=1.98 Hz), 7.95(d, 1H, J=7.92 Hz), 7.80(dd, 1H, J=1.98, 8.58 Hz), 7.57(dd, 1H, J=7.59, 8.25 Hz), 7.33-7.21(m, 5H), 7.13(dd, 1H, J=7.26, 7.92 Hz), 7.06-6.92(m, 5H), 4.19(t, 2H, J=6.93 Hz), 3.75(s, 2H), 3.04(t, 2H, J=6.93 Hz).	11
1059	35	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 8.81(d, 1H, J=1.65 Hz), 8.70(d, 1H, J=7.91 Hz), 8.43(dd, 1H, J=1.31, 8.24 Hz), 8.14(d, 1H, J=7.59 Hz), 7.53(m, 1H), 7.23-7.14(m, 4H), 7.06(d, 2H, J=9.24 Hz), 4.30(m, 1H), 1.72(m, 4H), 1.02(t, 6H, J=7.26 Hz).	11
1060	35	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 8.80(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.71(d, 1H, J=8.57 Hz), 8.41(dd, 1H, J=2.31, 8.57 Hz), 8.14(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.64(dd, 1H, J=7.59, 7.91 Hz), 7.27-7.10(m, 4H), 7.07(d, 2H, J=9.24 Hz), 4.40(m, 1H), 2.08-1.36(m, 10H).	11
1061	25	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; δ 12.28(br, 1H), 8.78(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.71(d, 1H, J=8.57 Hz), 8.39(dd, 1H, J=2.96, 8.58 Hz), 8.14(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.75(dd, 1H, J=7.26, 8.25 Hz), 7.31(dd, 1H, J=6.60, 7.59 Hz), 7.24(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.20(d, 2H, J=8.90 Hz), 7.03(d, 2H, J=9.23 Hz), 4.56(m, 1H), 2.00-1.55(m, 14H).	11
1077	100	11.16(brs, 1H), 8.69 (d, 1H, J=8.58 Hz), 8.18 (d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.72(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.57 Hz), 7.11-6.98(m, 3H), 6.92-6.86(m, 3H), 4.10(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.71(s, 2H), 1.68(m, 4H), 0.96(t, 6H, J=7.25 Hz).	10

表 6 9

1079	59	11.16(brs, 1H), 8.69(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.17(d, 1H, J=2.3 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.7, 7.9 Hz), 7.70(dd, 1H, J=2.3, 8.9 Hz), 7.50(t, 1H, J=7.1 Hz), 7.06-7.10(m, 1H), 7.05(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.85-6.90(m, 3H), 4.72(brm, 1H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.8-2.0(brm, 4H), 1.5-1.75(brm, 4H).	10
1080	85	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.17 (d, 1H, J=2.64 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 8.25 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53 (ddd, 1H, J=1.65, 7.25, 8.58 Hz), 7.27-7.02 (m, 3H), 6.93-6.86(m, 3H), 3.97(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.04-1.05(m, 10H).	10
1081	100	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.17 (d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01 (dd, 1H, J=1.65, 7.92Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53 (ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.57 Hz), 7.11-7.03(m, 3H), 6.88-6.84(m, 3H), 4.36(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.01-1.54 (m, 14H).	10
1082	92	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.17(d, 1H, J=2.4 Hz), 8.00(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.53(t, 1H, J=7.3 Hz), 7.10-7.03(m, 3H), 6.92-6.86(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.84(m, 1H), 3.70(s, 2H), 1.80-1.60(brm, 4H), 1.55-1.20(br, 18H).	10
1083	33	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.64, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.57 Hz), 7.11-7.04(m, 3H), 6.93-6.86(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.81(dd, 2H, J=5.61, 10.23 Hz), 3.70(s, 2H), 1.56-1.23(m, 7H), 1.03-0.84(m, 6H).	10
1084	38	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.3 Hz), 8.00(d, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.11-7.05(m, 3H), 6.92(d, 2H, J=6.9 Hz), 6.88(d, 1H, J=8.6 Hz), 6.11-5.99(m, 1H), 5.46-5.37(m, 1H), 5.32-5.26(m, 1H), 4.52(d, 2H, J=5.9 Hz), 3.89(s, 3H), 3.69(s, 2H).	6

表 7 0

1085	34	11.17(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.3 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.70(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.53(dt, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.10-7.06(m, 1H), 7.06(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.90(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.89-6.85(m, 1H), 5.21(t, 1H, J=7.1 Hz), 3.92(t, 2H, J=7.1 Hz), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.46(q, 2H, J=6.9 Hz), 1.73(s, 3H), 1.66(s, 3H).	6
1086	39	11.17 (brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16(s, 1H), 8.00(d, 1H, J=7.1 Hz), 7.71(d, 1H, J=8.3 Hz), 7.53(t, 1H, J=7.1 Hz), 7.11-7.03(m, 3H), 6.96-6.85(m, 3H), 6.0-5.8(m, 2H), 5.4-5.1(m, 4H), 4.56(d, 1H, J=5.6 Hz), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H).	10
1087	41	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.3 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.53(t, 1H, J=7.8 Hz), 7.11-7.06(m, 1H), 7.06(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.91(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.88(d, 1H, J=8.3 Hz), 5.91-5.70(m, 2H), 4.44(d, 2H, J=5.6 Hz), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.76(dd, 3H, J=1.0, 5.3 Hz).	10
1088	42	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.3 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.52(dt, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.10-7.04(m, 3H), 6.93(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.88(d, 1H, J=8.6 Hz), 5.10(s, 1H), 4.99(s, 1H), 4.42(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.83(s, 3H).	10
1089	23	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.3 Hz), 8.00(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.71(d, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.52(t, 1H, J=7.9 Hz), 7.08-7.11(m, 1H), 7.06(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.92(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.88(d, 1H, J=8.3 Hz), 5.50(t, 1H, J=6.3 Hz), 5.09(br, 1H), 4.52(d, 2H, J=6.6 Hz), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.05(brm, 4H), 1.73(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.60(s, 3H).	6
1090	49	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.57 Hz), 7.35-7.21(m, 5H), 7.11-7.04(m, 3H), 6.93-6.86(m, 3H), 4.17(t, 2H, J=6.92 Hz), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 3.10(t, 2H, J=6.92 Hz).	10

表 7 1

1091	61	11.17(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.15(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.32, 7.26, 8.57 Hz), 7.25(m, 2H), 7.10-6.86(m, 8H), 4.14(t, 2H, J=6.93 Hz), 3.89(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.06(t, 2H, J=6.93 Hz).	10
1101	92	12.07(s, 1H), 8.90(d, 1H, J=2.63 Hz), 8.88(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.32(dd, 1H, J=2.64, 8.58 Hz), 8.08(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.60(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.58 Hz), 7.16-6.93(m, 6H), 4.22(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.04-1.26(m, 10H).	10
1102	89	12.07(brs, 1H), 8.90(d, 1H, J=2.63 Hz), 8.88(dd, 1H, J=0.66, 8.58 Hz), 8.31(dd, 1H, J=2.30, 8.57 Hz), 8.07(dd, 1H, J=1.32, 7.92 Hz), 7.60(ddd, 1H, J=1.32, 7.26, 8.58 Hz), 7.15-7.06(m, 3H), 6.99(d, 1H, J=8.91 Hz), 6.90(d, 2H, J=8.91 Hz), 4.39(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.04-1.41(m, 14H).	10
1103	65	12.08(brs, 1H), 8.90(d, 1H, J=2.63 Hz), 8.88(dd, 1H, J=0.66, 8.91 Hz), 8.32(dd, 1H, J=2.65, 8.58 Hz), 8.08(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.60(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.58 Hz), 7.16-6.91(m, 6H), 4.09(m, 1H), 3.94(s, 3H), 1.70(m, 4H), 0.98(t, 6H, J=7.25 Hz).	10
1105	100	11.16(brs, 1H), 8.69(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.18(d, 1H, J=2.31 Hz), 8.01(dd, 1H, J=1.65, 7.92 Hz), 7.72(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.53(ddd, 1H, J=1.65, 7.26, 8.57 Hz), 7.11-6.98(m, 3H), 6.92-6.86(m, 3H), 4.10(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.71(s, 2H), 1.68(m, 4H), 0.96(t, 6H, J=7.25 Hz).	10
1108	30	11.16(brs, 1H), 8.67(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.15(d, 1H, J=2.31 Hz), 7.99(dd, 1H, J=1.32, 7.91 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.31, 8.25 Hz), 7.51(ddd, 1H, J=1.32, 7.25, 8.57 Hz), 7.10-7.03(m, 3H), 6.94-6.87(m, 3H), 4.26(t, 2H, J=6.27 Hz), 3.88(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.62(t, 2H, J=6.27 Hz).	10
1118	60	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.93(6H, t, J = 7.81 Hz), 1.67(4H, dq, J = 5.86, 7.81 Hz), 3.77(2H, s), 4.37(1H, t, J = 5.86, 5.86 Hz), 7.03(1H, d, J = 7.81 Hz), 7.15(2H, m), 7.25(1H, m), 7.35(1H, s), 7.54(1H, s), 7.57(1H, dd, J = 7.81, 7.81 Hz), 7.76(1H, d, J = 9.76 Hz), 7.83(2H, m), 7.95(1H, d, J = 7.81), 8.11(1H, s), 8.45(1H, d, J = 9.76), 11.13(1H, s), 13.56(1H, br).	11

表 7 2

1205	35	1.00(6H t, J = 7.51 Hz), 1.74(4H m), 3.71(2H s), 3.90(3H s), 4.21(1H m), 6.94(1H d, J = 6.94 Hz), 7.11(3H m), 7.26(1H m), 7.50(2H m), 7.70(3H m), 8.02(1H dd, J = 1.73, 8.00 Hz), 8.18(1H d, J = 2.47 Hz), 8.69(1H dd, J = 0.91, 8.50 Hz), 11.19(1H s).	10
1243	41	11.16(brs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16(d, 1H, J=2.3 Hz), 8.00(dd, 1H, J=1.6, 7.9 Hz), 7.71(dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 7.53(t, 1H, J=7.8 Hz), 7.11-7.06(m, 1H), 7.06(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.91(d, 2H, J=8.9 Hz), 6.88(d, 1H, J=8.3 Hz), 5.91-5.70(m, 2H), 4.44(d, 2H, J=5.6 Hz), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.76(dd, 3H, J=1.0, 5.3 Hz).	10
1244	55	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.25(brs, 1H), 8.41(d, 1H, J=8.25 Hz), 8.06(s, 1H), 8.00(d, 1H, J=7.91 Hz), 7.78(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.27(dd, 1H, J=7.26, 8.25 Hz), 7.05-6.90(m, 6H), 3.83(dd, 2H, J=6.27, 10.23 Hz), 3.61(s, 2H), 1.47-1.28(m, 7H), 1.00-0.89(m, 6H).	11
1245	41	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00-13.00(br, 1H), 11.20(brs, 1H), 8.46(d, 1H, J=8.58 Hz), 8.09(d, 1H, J=2.31 Hz), 7.95(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.80(dd, 1H, J=2.31, 8.58 Hz), 7.57(dd, 1H, J=7.59, 8.25 Hz), 7.14(dd, 1H, J=7.59, 7.59 Hz), 6.91-7.07(m, 5H), 4.56-4.50(m, 1H), 3.90-3.82(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.52-3.44(m, 2H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.65-1.52(m, 2H).	11

注) 上記表にて methylester とはアントラニル酸部位のカルボン酸エステルを示す。また、下段に示した methylester、ethylester は他の部位のカルボン酸エステルを示す。

表 7 3

化合物番号	M	測定値 (M+1) <sup>+</sup>	実施例 1 0 収率 (%)	実施例 1 1 収率 (%)
80	461. 18	462. 2	100	100
81	503. 23	504. 2	24	46
82	475. 2	476. 2	27	100
83	529. 25	530. 2	11	100
84	475. 2	476. 2	4	100
85	489. 22	490. 2	39	100

表 7 4

化合物番号	M	測定値 (M+1) <sup>+</sup>	実施例 6 収率 (%)	実施例 8 収率 (%)
88	513. 18	514. 2	48	76

表 7 5

化合物番号	M	測定値 (M+1) <sup>+</sup>	アシル化収率(%) 第一段階	加水分解収率(%) 第二段階	収率(%) 左記 2 工程	実施例番号
52	474.18	475.2	73	100	73	25
53	490.17	491.2	87	100	87	25
54	536.19	537.4	84	100	84	25
55	474.18	475.2	67	100	67	25
56	490.17	491.2	55	100	55	25
57	536.19	537.4	58	100	58	25
58	488.19	489	73	91	66	25
59	504.19	505	75	88	66	25
60	550.21	551	30	44	13	25
61	488.19	489	56	58	29	25
62	504.19	505	61	77	47	25
63	550.21	551	82	81	66	25
64	502.21	503	65	63	41	25
65	564.23	565	76	52	40	25
66	518.21	519	56	65	36	25
67	502.21	503	41	84	34	25
68	564.23	565	87	85	74	25
69	518.21	519	71	77	55	25
70	502.21	503	59	96	56	25
71	564.23	565	72	88	63	25
72	518.21	519	78	99	77	25

表 7 6

73	502. 21	503	51	91	46	25
74	564. 23	565	70	94	66	25
75	518. 21	519	71	61	43	25
76	488. 19	489. 2	70	100	70	25
77	550. 21	551. 2	45	100	45	25
78	488. 19	489. 2	61	100	61	24
79	504. 19	505. 2	59	100	59	25
95	502. 21	503. 3	78	51	39	21
96	564. 23	565. 3	100	50	51	20
97	578. 24	579. 3	100	63	63	21
98	594. 24	595. 3	100	65	65	21
99	598. 19	599. 3	99	46	45	21
100	632. 52	633. 3	100	60	60	21
101	565. 22	566. 3	82	45	37	21
102	565. 22	566. 3	56	22	13	21
103	516. 23	517. 3	72	32	23	21
104	530. 24	531. 3	70	57	40	21
105	530. 24	531. 3	79	63	50	21
106	544. 26	545. 3	98	77	76	21
107	544. 26	545. 3	84	47	40	21
108	544. 26	545. 3	89	63	56	21
109	586. 3	587. 3	94	94	89	21



表 7 7

110	570. 27	571. 3	83	76	64	21
111	609. 21	610. 3	100	32	32	21
112	578. 24	579. 3	78	45	35	21
113	594. 24	595. 3	86	94	81	21
114	592. 26	593. 3	89	60	53	21
115	554. 21	555. 0	96	51	49	21
116	567. 2	568. 3	26	27	7	21
117	538. 18	539. 3	96	63	61	21
118	552. 19	553. 3	88	54	48	21
119	566. 21	567. 3	90	43	39	21
120	580. 22	581. 3	68	50	34	21
121	600. 19	601. 3	100	63	63	21
122	614. 21	615. 3	88	68	61	21
123	634. 15	635. 3	92	65	60	21
124	668. 12	669. 3	93	52	49	21
125	645. 18	646. 3	96	2	2	21
126	614. 21	615. 3	34	13	5	21
127	518. 21	519. 3	30	71	21	21
128	532. 22	533. 3	62	48	30	21
129	546. 24	547. 3	38	14	5	21
130	546. 24	547. 3	31	61	19	21
131	560. 25	561. 3	49	45	22	21
132	560. 25	561. 3	14	16	2	21

表 7 8

133	560.25	561.3	35	49	17	21
134	594.24	595.3	41	65	27	21
135	573.25	574.3	27	72	20	21
136	545.25	546.3	45	69	31	21
137	545.25	546.3	32	67	22	21
138	579.24	580.3	19	69	13	21
139	593.25	594.3	6	99	6	21
140	609.25	610.3	13	79	11	21
141	613.2	614.3	19	89	17	21
142	647.16	648.3	27	61	17	21
143	624.22	625.3	21	60	13	21
144	593.25	594.3	34	95	32	21
145	629.25	630.3	40	62	25	21
146	579.24	580.3	78	54	42	23
147	593.25	594.3	72	60	43	23
148	607.27	608.3	67	50	34	23
149	588.17	589.3	88	61	54	23
150	553.22	554.3	78	88	69	23
151	580.22	581.3	69	61	42	23
152	580.22	581.3	98	61	60	23
153	580.22	581.3	87	77	67	23
154	579.24	580.3	83	40	33	23
155	579.24	580.3	76	73	55	23

表 7 9

156	593. 25	594. 3	78	69	54	23
157	607. 27	608. 3	79	34	27	23
158	607. 27	608. 3	70	60	42	23
159	621. 25	622. 3	100	66	66	23
160	621. 25	622. 3	100	59	59	23
161	606. 24	607. 3	89	72	64	23
162	610. 21	611. 3	81	73	59	23
163	622. 13	623. 3	100	54	54	23
164	604. 22	605. 3	88	62	55	23
165	567. 24	568. 3	61	57	35	23
166	603. 24	604. 3	100	62	62	23
167	617. 25	618. 3	71	57	40	23
168	603. 24	604. 3	46	17	8	23
169	603. 24	604. 3	71	74	53	23
170	603. 24	604. 3	67	53	36	23
171	554. 22	555	74	74	55	23
172	604. 24	605. 3	85	56	48	23
173	605. 23	606. 3	34	66	22	23
174	604. 14	605	81	64	52	23
175	578. 24	579. 3	-	-	14	21
176	578. 24	579. 3	57	71	40	21
177	594. 24	595. 3	31	55	17	21
178	608. 22	609. 3	29	63	18	21

表 8 0

179	582. 22	583. 3	43	62	27	21
180	582. 22	583. 3	59	75	44	21
181	598. 19	599. 3	43	73	31	21
182	598. 19	599. 3	61	85	52	21
183	642. 16	645. 3	63	62	39	21
184	632. 21	633. 3	69	49	34	21
185	632. 21	633. 3	66	64	42	21
186	648. 21	649. 3	59	61	36	21
187	648. 21	649. 3	46	62	29	21
188	648. 21	649. 3	48	37	18	21
189	608. 64	609	54	60	32	21
190	589. 22	590. 3	29	77	22	21
191	589. 22	590. 3	22	46	10	21
192	640. 26	641. 3	53	71	38	21
193	614. 24	615. 3	47	72	34	21
194	614. 24	615. 3	43	68	29	21
195	632. 15	633	53	75	40	21
196	599. 18	600	17	89	15	21
197	570. 18	571	43	65	28	21
198	620. 20	621. 3	50	69	35	21
199	528. 23	529	57	85	48	21
200	528. 23	529. 3	20	77	15	21
201	542. 24	543. 3	27	66	18	21

表 8 1

202	614. 21	615. 3	44	65	29	21
203	614. 21	615. 3	41	69	28	21
204	660. 21	661. 3	36	72	26	21
205	660. 21	661. 3	35	73	26	21
206	618. 18	619. 3	46	59	27	21
207	618. 18	619. 3	43	78	33	21
208	618. 18	619. 3	39	69	27	21
209	634. 15	635	42	65	27	21
210	634. 15	635	43	45	19	21
211	678. 12	681	47	56	26	21
212	668. 18	669. 3	46	80	37	21
213	668. 18	669. 3	41	81	33	21
214	668. 18	669. 3	47	37	17	21
215	684. 18	685	63	39	25	21
216	614. 21	626. 3	46	85	39	21
217	625. 19	626. 3	86	14	12	21
218	678. 17	679. 3	24	6	1	21
219	593. 25	594. 3	23	42	10	21
220	593. 25	594. 3	38	6	2	21
221	597. 23	598. 3	47	58	27	21
222	597. 23	598. 3	31	36	11	21
223	597. 23	598. 3	18	46	8	21
224	613. 2	614. 3	48	71	34	21

表 8 2

225	613. 2	614. 3	29	66	19	21
226	657. 17	660	19	44	8	21
227	609. 25	610. 3	38	38	14	21
228	609. 25	610. 3	20	71	14	21
229	647. 22	648. 3	57	34	19	21
230	647. 22	648. 3	48	28	13	21
231	663. 22	664. 3	49	29	14	21
232	663. 22	664. 3	39	37	14	21
233	604. 23	605	7	15	1	21
234	625. 22	626. 3	35	18	6	21
235	625. 22	626. 3	-	-	23	21
236	621. 25	622. 3	12	66	8	21
237	621. 25	622. 3	10	71	7	21
238	632. 21	633. 3	39	80	31	21
239	514. 21	515. 3	-	-	7	21
240	599. 18	600. 3	35	20	7	21
241	633. 14	630. 3	40	100	40	21
242	633. 14	630. 3	50	54	27	21
243	611. 21	612. 3	19	43	8	21
244	657. 25	658. 3	58	69	40	21
245	667. 22	664. 3	73	45	33	21
246	599. 18	600. 3	11	100	11	21
247	613. 2	614. 3	35	97	34	21

表 8 3

248	714. 15	715	77	86	66	21
249	638. 1	639	77	83	64	21
250	648. 15	649. 3	20	59	12	21
251	633. 14	634	100	58	58	21
252	629. 19	630. 3	97	57	55	21
254	565. 22	566. 3	100	90	90	22
255	618. 13	619. 3	90	88	79	21
256	586. 18	587. 3	68	95	65	21
257	654. 1	655	66	84	55	21
258	633. 14	634. 3	83	87	72	21
259	646. 2	647. 3	76	82	62	21
260	604. 17	605. 3	78	92	72	21
261	604. 17	605. 3	74	87	64	21
262	654. 16	655. 3	81	91	74	21
263	670. 16	671. 3	79	91	72	21
264	611. 17	612. 3	86	85	73	21
265	579. 24	580. 3	100	96	96	21
266	603. 24	604. 3	100	82	82	21
267	632. 15	633. 3	100	88	88	21
268	600. 19	601. 3	91	99	90	21
269	668. 12	669. 3	91	86	78	21
270	647. 16	648. 3	88	88	77	21
271	660. 21	661. 3	92	84	77	21

表 8 4

272	618.18	619.3	85	89	76	21
273	618.18	619.3	81	86	70	21
274	668.18	669.3	95	86	82	21
275	684.18	685.3	87	92	80	21
276	625.19	626.3	92	87	80	21
277	593.25	594.3	100	94	94	23
278	617.25	618.3	100	98	98	23
279	564.23	565.3	99	76	75	21
280	584.17	585.3	100	88	88	21
281	618.13	619.3	100	86	86	21
282	580.22	581.3	69	80	55	21
283	572.29	573.3	100	80	80	21
284	580.22	581.3	100	85	85	21
285	551.21	552.3	71	64	45	21
286	551.21	552.3	72	65	47	21
287	516.23	517.3	45	60	27	21
288	530.24	531.3	39	59	23	21
289	530.24	531.3	-	-	68	21
290	628.14	631.3	100	75	75	21
291	618.2	619.3	100	82	82	21
292	634.19	635.3	100	78	78	21
293	606.18	607.3	100	83	83	21
294	600.19	601.3	99	37	37	21



表 8 5

295	620.14	621.3	98	74	73	21
296	654.1	655.3	93	69	64	21
297	566.21	567.3	96	71	68	21
298	586.18	587.3	95	72	68	21
299	646.2	647.3	88	92	81	21
300	646.2	647.3	89	81	72	21
301	604.17	605.3	87	93	81	21
302	654.16	655.3	88	88	77	21
303	670.16	671.3	85	100	85	21
304	611.17	612.3	88	100	88	21
306	595.23	596.3	59	100	59	21
308	610.21	611.3	86	100	86	21
309	599.18	600.3	78	98	76	21
310	531.24	532.3	60	81	49	21
311	643.15	644.3	85	89	76	21
312	649.2	650.3	89	100	89	21
313	590.22	591.3	-	-	52	21
314	546.24	547.3	82	100	82	21
315	566.21	567.3	100	82	82	23
316	579.24	580.3	81	92	74	23
317	593.25	594	46	99	45	23
318	608.11	609	100	82	82	23
319	603.24	604.3	63	100	63	23

表 8 6

320	590. 13	591. 3	74	96	71	23
321	619. 13	616. 3	77	100	77	21
322	619. 13	616. 3	87	82	71	21
323	643. 23	644. 3	100	76	76	21
324	585. 17	586	-	-	92	21
325	599. 18	600. 3	-	-	80	21
326	700. 14	701	-	-	84	21
327	634. 14	635	75	88	66	21
328	619. 13	620. 3	100	85	85	21
329	682. 16	683. 3	97	56	54	21
330	630. 24	631. 3	70	58	41	21
331	650. 21	651. 3	98	32	31	21
332	664. 22	665. 3	8	37	3	21
333	684. 17	685. 3	10	66	7	21
334	718. 13	719	100	43	43	21
335	643. 27	644. 5	9	49	4	21
336	697. 17	698. 3	100	57	57	21
337	674. 24	675. 3	8	25	2	21
338	615. 24	616. 3	75	51	38	21
339	615. 24	616. 3	89	45	40	21
340	566. 24	567. 3	4	68	3	21
341	580. 26	581. 3	86	53	46	21
342	594. 69	595. 3	90	37	33	21

表 8 7

343	594. 27	595. 3	100	41	41	21
344	636. 32	637. 3	100	62	62	21
345	644. 25	645. 3	100	18	18	21
346	616. 22	617. 3	7	28	2	21
347	610. 27	611. 3	100	48	48	21
348	623. 26	624. 3	2	94	2	21
349	595. 27	596. 3	21	55	12	21
350	649. 2	650. 3	93	57	53	21
352	661. 22	662	59	73	43	21
353	707. 26	708. 3	95	59	56	21
354	649. 2	650. 3	96	49	47	21
355	663. 21	664. 3	100	49	49	21
356	764. 17	765. 3	55	56	31	21
357	698. 17	699. 3	-	-	16	21
358	683. 16	684. 3	-	-	17	21
359	679. 21	680. 3	89	52	46	21
360	614. 24	615. 3	100	14	14	21
361	634. 19	635. 3	46	58	27	21
362	668. 15	669. 3	83	50	42	21
363	630. 24	631. 3	62	84	52	21
364	622. 3	623. 3	64	95	61	21
365	630. 24	631. 3	73	83	61	21
366	601. 22	602. 3	49	57	28	21

表 8 8

367	601. 22	602. 3	52	87	45	21
368	566. 24	567. 3	69	46	32	21
369	580. 26	581. 3	59	82	48	21
370	580. 26	581. 3	64	92	59	21
371	678. 16	681. 3	98	66	65	21
372	668. 21	669. 3	76	51	39	21
373	684. 21	685. 3	100	83	83	21
374	656. 2	657. 3	100	76	76	21
375	616. 22	617. 3	100	73	73	23
376	629. 25	630. 3	82	64	52	23
377	643. 27	644. 3	46	78	36	23
378	658. 13	659	100	80	80	23
379	653. 25	654. 3	97	63	61	23
380	640. 14	641. 3	100	60	60	23
381	650. 21	651. 3	90	60	54	21
382	670. 15	671. 3	76	90	68	21
383	704. 12	705. 2	67	89	60	21
384	616. 22	617. 3	82	47	39	21
385	636. 19	637. 3	85	59	50	21
386	696. 21	697. 2	79	93	73	21
387	696. 21	697. 4	96	74	71	21
388	654. 18	655. 3	97	75	73	21
389	704. 18	705. 2	82	78	64	21

表 8 9

390	720.18	721.4	90	79	71	21
391	661.19	663.3	93	76	71	21
392	629.25	630.3	93	72	67	21
393	645.25	646.3	76	90	68	21
394	683.16	684.3	69	51	35	21
395	660.22	661.3	40	34	14	21
396	649.2	650.3	56	64	36	21
397	581.25	582.3	64	43	28	21
398	693.17	696.4	30	63	19	21
399	699.22	700.4	63	66	42	21
400	640.23	641.5	18	34	6	21
401	596.25	597.4	75	60	45	21
402	669.14	666.3	100	78	78	21
403	669.14	666.3	96	79	76	21
404	693.25	694.3	100	82	82	21
405	635.18	636.3	100	82	82	21
406	649.2	650.3	100	80	80	21
407	750.15	751.4	93	86	80	21
408	684.15	687	100	80	80	21
409	669.14	670.3	100	100	100	21

表 9 0

化合物番号	M	測定値 (M+1) <sup>+</sup>	加水分解収率(%)	実施例番号
46	510.18	511.4	73	36
48	526.17	527.2	82	36
49	572.19	573.2	88	36
50	510.18	511.4	82	36
51	572.19	573.2	83	36

## [実施例 38]

ヒト *in vitro* IgE 抗体産生抑制作用

ザ ジャーナル オブ イミュノロジー (J. Immunol.) 146 巻、1836~1842 頁、1991 年；ザ ジャーナル オブ イミュノロジー (J. Immunol.) 147 巻、8~13 頁、1991 年に記載の方法に従って、以下の方法により IgE および IgG 抗体濃度を測定した。

すなわち、健康人より採取した末梢静脈血から密度勾配遠心によりリンパ球を分離した。得られたリンパ球を洗浄後、培養液 (RPMI-1640 (Gibco 社製) + 10% heat-inactivated FCS (Wittaker 社製) + 100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン + 100 U/ml ペニシリン G + 2 mM L-グルタミン) に懸濁し、被験薬として表 10~表 15 記載の各濃度の本発明化合物存在下、または非存在下にインターロイキン 4 (IL-4、GENZYME 社製) (0.1  $\mu$ g/ml)、抗 CD40 抗体 (antiCD40Ab、BIOSOURCE 社製、クローン B-B20) (2  $\mu$ g/ml)、およびインターロイキン 10 (IL-10、GENZYME 社製) (0.2  $\mu$ g/ml)、の共存下一週間培養した。

培養液を追加して、さらに一週間培養した後、上清中の IgE および IgG 抗体の濃度をサンドイッチ ELISA 法で測定した。

なお、ELISA 法は、IgE 抗体濃度については一次抗体：家兎 抗ヒト IgE ( $\epsilon$ ) 抗体 (ICN 社製)、二次抗体：ビオチン・抗ヒト IgE モノクローナル抗体 (G7-26、Pharmingen 社製) を用いて、IgG 抗体濃度については一次抗体：抗体ヒト IgG モノクローナル抗体 (G18-145、Pharmingen 社製)、二次抗体：ビオチン-ロバー抗ヒト IgG 抗体

(H+L) (Jackson社製)を用い、IgE抗体濃度、IgG抗体濃度ともに、酵素はアビジン-ビオチン-HRP (Avidin-Biotin-Horse Radish Peroxidase; ABC kit、Vector Lab. 社製)、基質はTMB (3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine) Microwell Peroxidase Substrate System (Kirkegaard & Perry Laboratories Inc. 社製)を用いて従来公知のELISA法に従って測定した。

- 10 本発明化合物非存在下での濃度を基にIC50値および被験薬濃度1  $\mu$ Mでの抑制率(%)を算出した。[参考：上嶋ら アメリカン アカデミー オブ アレルギー アンド イミュノロジー (American Academy of Allergy & Immunology) 1995年度年会、プログラム No. 8
- 15 18]

結果を表91に示した。



表 9 1 本発明化合物の抗体産生抑制作用 (1  $\mu$ M)

化合物番号	I g E 産生 抑制率 (%)	I g G 産生 抑制率 (%)	I C <sub>50</sub> ( $\mu$ M) (I g E)	I C <sub>50</sub> ( $\mu$ M) (I g G)
93	56.2	57.9 (-91.5)	0.738	>10
415	100	-85.8	0.028	9.76
121	100	77.5	0.027	0.543
100	100	100	0.028	0.244
142	100	93.7	0.034	0.141
427	96.4	>10	0.040	>10
351	100	71.7	<0.01	0.662
370	94.7	-45.5	0.027	>1
133	100	98.2	0.042	0.228
79	100	92.4	0.040	0.489
45	99.4	-178.7	0.305	0.631
44	100	88.5	0.221	0.404

表 9 1 の結果より、本発明の化合物が I g E 抗体抗体産生抑制作用を有することが認められた。

従って I g E 抗体産生に起因する、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギー、蕁麻疹、潰瘍性大腸炎、好酸球性胃腸炎、薬剤性発疹などのアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。

#### 10 [実施例 3 9]

マウス腫瘍細胞 L929 を用いた、細胞毒性の測定

[方法]腫瘍細胞に対する細胞毒性作用はニュートラルレッドアッセイ法（ジャーナル・オブ・ティッシュ・カルチャー・メソドロジー、9 巻、7 ページ（1984）、トキシコロジー・レターズ、24 巻、119 ページ（1985）に記載の方法）によった。即ち、L929 細胞（ $5 \times 10^4$  個 / ml、10% FCS/RPM1）を 96 穴の ELISA プレートに各  $100 \mu\text{L}$  ずつ加えたもの 1 日間培養した後、各測定濃度の被試験化合物を DMSO 溶液に溶かして加えた。更に、3 日間培養を続けた後、 $2.0 \mu\text{L}$  の Neutral Red を終濃度 0.01% になるように加えた。37 度で一時間インキュベートした後、細胞培養上清を取り除き、更に  $200 \mu\text{L}$  の PBS で 2 度洗浄し、過剰の Neutral Red を除去した。その後、50% エタノール - 1% 酢酸水  $100 \mu\text{L}$  を加え、細胞に取り込まれた色素を抽出し、色素量を  $490 \text{ nm}$  の吸光度を測定することによって求めた。細胞毒性を薬物を添加していない場合を 100% とし、25 てそれぞれの被試験化合物濃度で求め、それぞれの試験化合物に対して化合物濃度と各濃度での細胞毒性をプロットすることにより、50% 細胞毒性を示す試験化合物の濃度（LD50 値）を求めた。尚、

これらの測定は同一条件での測定を2組ずつ行い、平均値より求めた。結果を表92に示した。

表92

本発明化合物のL 929に対する細胞毒性作用

化合物番号	LD 50 ( $\mu$ M)
4	0.375
6	2.4
37	1.02
44	1.16
45	0.22
47	0.2
59	2.4
73	>5
74	>5
79	0.98
100	0.95
121	1.8
124	0.14
133	0.33
138	0.13
142	0.54
156	0.30
167	0.18
192	0.26
248	0.085
264	0.156
268	0.16
351	0.31
370	6.8

表 9 2 の結果より、本発明の化合物が L 9 2 9 細胞毒性作用を有することが認められた。

[実施例 4 0]

5 ヒト培養癌細胞に対する制癌作用

- [方法] ヒト培養癌細胞 (39種類) を 96ウェルプレートにまきこみ、翌日被検物質溶液 (濃度  $10^{-4}\text{M}$  から 10倍希釈ずつ  $10^{-8}\text{M}$  までの 5段階濃度) を添加して、2日間培養した。各プレートの細胞増殖数をスルホローダミン B による比色定量で測定した。コントロール (被検物質非添加) に比べ細胞増殖を 50%抑制した濃度 (GI50値) を算出すると同時に、被検物質を添加する直前の細胞数を基準にして、次の値 (濃度) を算出した。
- 10

TGI: 基準の細胞数にまで増殖を抑制する濃度 (見かけ上細胞数の増減がない)

- 15 LC50: 基準の細胞数の 50%にまで細胞数を減少させる濃度 (殺細胞作用)

被検物質 1 2 4、2 5 7、9 8 3 の 3化合物について代表的な 9種類の癌細胞種に対する増殖抑制結果を表 9 3 ~ 9 5 にまとめた。

表 9 3

化合物番号	癌細胞種	GI50 ( $\mu$ M)	TGI ( $\mu$ M)	LC50 ( $\mu$ M)
983	HBC-4	0.59	76	>100
	SF-539	0.6	20	51
	HCT-15	0.1	30	>100
	NCI-H460	0.33	16	95
	LOX-IMVI	0.26	3.4	50
	OVCAR-8	4.2	40	>100
	RXF-631L	0.4	18	96
	MKN-74	0.46	25	>100
	PC-3	4.5	31	>100

表 9 4

化合物番号	癌細胞種	GI50 ( $\mu$ M)	TGI ( $\mu$ M)	LC50 ( $\mu$ M)
124	HBC-4	0.25	18	57
	SF-539	0.13	26	57
	HCT-15	0.17	17	58
	NCI-H460	0.091	14	69
	LOX-IMVI	0.09	10	45
	OVCAR-8	3.1	23	57
	RXF-631L	0.13	12	38
	MKN-74	0.086	16	>100
	PC-3	10	24	55

表 9 5

化合物番号	癌細胞種	GI50 ( $\mu$ M)	TGI ( $\mu$ M)	LC50 ( $\mu$ M)
257	HBC-4	<0.01	18	58
	SF-539	<0.01	17	51
	HCT-15	<0.01	17	53
	NCI-H460	<0.01	11	44
	LOX-IMVI	<0.01	10	44
	OVCAR-8	<0.01	23	59
	RXF-631L	<0.01	14	42
	MKN-74	<0.01	16	>100
	PC-3	10	26	69

表 9 3 ~ 9 5 の結果より主なヒト培養癌細胞に対しても増殖抑制作用を有することが認められた。

以上実施例 3 9 および 4 0 の結果から本発明化合物は制癌剤としても有用であることが示された。

5

#### 産業上の利用可能性

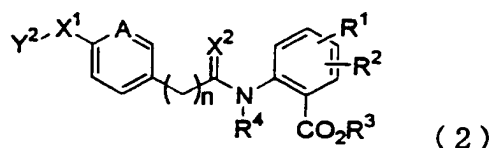
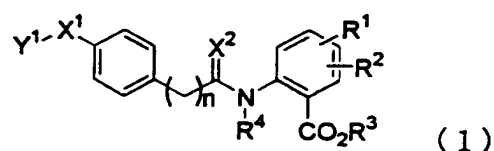
本発明のアントラニル酸導体、もしくはその医学上許容される塩もしくは溶媒和物は強い細胞毒性活性および IgE 抗体産生抑制作用を示す。したがって、本発明のアントラニル酸導体は、癌治療剤またはアレルギー疾患の予防剤もしくは治療剤として臨床応用可能である。

10

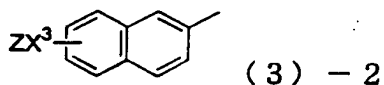
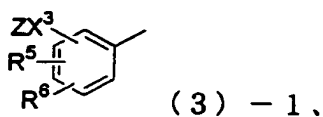
## 請求の範囲

1. 下記式(1)もしくは下記式(2)で表わされるアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

5



10 《式中、Y¹は下記式(3)-1、または(3)-2を表わす。



{ 式中、Z は、

一つ以上の -NR¹⁰R¹¹、-COOR¹²、-(C=O)NR¹³R¹⁴、-

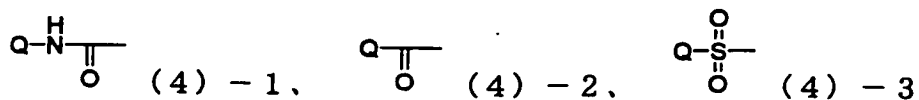
15 (C=O)R¹⁵もしくはOR¹⁶で置換されている直鎖状、分岐状もしくは環状の飽和、不飽和もしくは芳香族のC1~C12炭化水素基  
[ここでC1~C12炭化水素基は更に置換基L(ここでLは、C1~C6のアルキル基、ハロゲン原子、-NO₂、または-CNを表わす。)で置換されていてもよい。]、

20 環内に -NR¹⁷-、-O-、または-S-を一つまたは複数個有し、かつ環内に一つ以上の -C(=O)-を含んでもよい飽和の3~8員環もしくはこれら3~8員環で置換されてもよいC1~C



4 の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を 1 ～ 2 個有する不飽和炭化水素基、または酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子の一つ以上を環内に含む単環式もしくは二環式の芳香環（ここで芳香環は置換基 L で置換されていてもよい。）で置換されている C 5 ～ C 10 の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和炭化水素基を表わす。

ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、置換されていてもよい直鎖状もしくは分岐状の C 1 ～ C 6 のアルキル基、置換されていてもよい C 7 ～ C 11 のアラルキル基、置換されていてもよい C 6 ～ C 10 のアリール基（この場合置換基は、ハロゲン原子、-OH、C 1 ～ C 4 アルコキシ基、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-COOR<sup>18</sup>である。）、下記式（4）-1、（4）-2、（4）-3 より選ばれる基を表わす。R<sup>10</sup>および R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>および R<sup>14</sup>は、それぞれ一緒になって 3 ～ 12 員環を形成しかつ環内に一つ以上の -O-、-S-、-NR<sup>18</sup>- もしくは -(C=O)- を含んでいてもよいものとする。



20

〔式中 Q は、置換されていてもよい C 1 ～ C 10 のアルキル基、置換されていてもよい C 2 ～ C 6 のアルケニル基、置換されていてもよい C 1 ～ C 6 のアルコキシ基、置換されていてもよい C 7 ～ C 11 のアラルキル基、置換されていてもよい C 7 ～ C 11 のアラルキルオキシ基（この場合置換基は、ハロゲン原子、-OH、-CN、

25

—NO<sub>2</sub>、—COOR<sup>19</sup>、またはフェノキシ基を表わす。) 、ジメチルアミノ基、モルフォリノ基、または酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つ以上有していてもよい単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素基を表わす。

- 5 [ここで、ヘテロ原子を一つ以上有していてもよい単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素基が選ばれる場合は、環の任意の場所で一つもしくは複数個、それぞれ独立に、ハロゲン原子、—OH、—NO<sub>2</sub>、—CN、—COOR<sup>19</sup>、—NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、直鎖もしくは分岐状のC1～C6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状のC1～C6のアル
- 10 コキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合していてもよい。） 、直鎖もしくは分岐状のC1～C6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状のC1～C6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状のC1～C6のアシル基、直鎖もしくは分岐状のC1～C6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロ
- 15 メトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基で置換されていてもよい。]

ここで、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C4のアルキル基を表わす。]

R<sup>18</sup>は、水素原子、またはC1～C4のアルキル基を表わす。

- 20 X<sup>3</sup>は、—(C=O)—、—O—、—S—、—(S=O)—、SO<sub>2</sub>、—NR<sup>21</sup>—、\*—NR<sup>21</sup>(C=O)または\*—(C=O)NR<sup>21</sup>を表わす。

(結合を示す「\*—」は式(3) — 1もしくは式(3) — 2中のベンゼン環もしくはナフタレン環にそれぞれ結合する。)

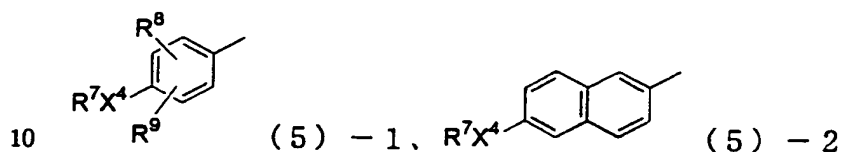
- R<sup>21</sup>は、水素原子、またはハロゲンで置換されてもよいC1～C
- 25 4の炭化水素基を表わす。

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、—NO

2、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHR}^{22}$ 、またはハロゲン原子で置換されていてもよい $\text{C}1\sim\text{C}4$ の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表わす。

- 5  $\text{R}^{22}$ は、水素原子またはハロゲン原子で置換されてもよい $\text{C}1\sim\text{C}3$ の炭化水素基を表わす。}

$\text{Y}^2$ は式(3)-1、式(3)-2、下記式(5)-1、または下記式(5)-2を表す。



- 〈式中、 $\text{R}^7$ は、水素原子、または置換されていてもよい、直鎖状、分岐状、もしくは脂環状の、飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1~2個有する不飽和の $\text{C}1\sim\text{C}12$ の炭化水素基〔この場合置換基は、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、置換されていてもよい
- 15 フェニル基（この場合置換基は、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、もしくは $\text{C}1\sim\text{C}4$ の炭化水素基を表わす。）、または置換されていてもよい5~8員環のシクロアルキル基（この場合置換基は、ハロゲン原子もしくは $\text{C}1\sim\text{C}4$ の炭化水素基を表わす。）を表わす。〕を表わす。

- 20  $\text{X}^4$ は、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{S}=\text{O})-$ 、 $-(\text{O}=\text{S}=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{23}-$ 、 $*-\text{NR}^{23}\text{CO}$ または $*-\text{CONR}^{23}$ （ここで、 $\text{R}^{23}$ は水素原子もしくはハロゲン原子で置換されてもよい $\text{C}1\sim\text{C}4$ の炭化水素基を表わす。この場合、「 $*$ 」は式(5)-1もしくは式(5)-2のベンゼン環もしくはナフタレン環に結合するこ

とを表わす。)を表す。ここで、 $X^4$ が $-(C=O)-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-(O=S=O)-$ または $*-NR^{23}(C=O)-$ の場合、 $R^7$ は水素原子ではない。

$R^8$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、  
 5  $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NH(C=O)R^{24}$ 、 $-(C=O)NHR^{24}$ 、またはハロゲン原子で置換されてもよい直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和のC1～C4の炭化水素基(ここで、 $R^{24}$ は水素原子、またはハロゲン原子で置換されてもよいC1～C3の炭化水素基を表わす。)を表わす。)

10  $X^1$ は、 $-(C=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-(O=S=O)-$ 、または $-CH_2-$ を表わす。

$X^2$ は、OまたはSを表わす。

$R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-NH(C=O)R^{25}$ 、 $-(C=O)NHR^{25}$ 、またはハロゲン原子で置換されてもよいC1～C4の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表わす。

$R^{25}$ は、水素原子、またはハロゲン原子で置換されてもよいC1～C3の炭化水素基を表わす。

$R^3$ 、 $R^4$ は、それぞれ独立に、水素原子、またはC1～C4の炭  
 20 化水素基を表わす。

Aは、N、 $N \rightarrow O$ 、または $N^+-CH_3$ を表わす。

nは、0～3の整数である。》

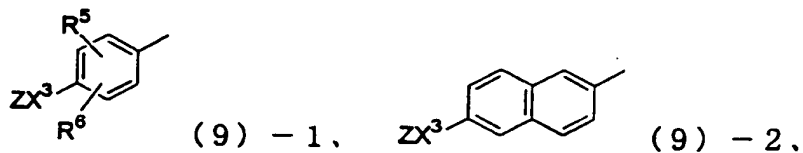
2.  $Y^2$ が、式(3)-1または式(3)-2である請求の範囲  
 25 第1項記載のアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

3. 式(1)のみで表わされる請求の範囲第1項記載のアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

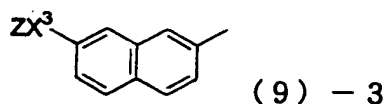
5 4. 式(2)のみで表わされ、かつ式(2)において $Y^2$ が式(3)-1もしくは式(3)-2である請求の範囲第1項記載のアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

5. 式(2)のみで表わされ、かつ式(2)において $Y^2$ が式  
10 (5)-1もしくは式(5)-2で表される請求の範囲第1項記載のアントラニル酸誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

6. 式(1)において、 $Y^1$ が下記式(9)-1、(9)-2、  
15 または(9)-3で表される請求の範囲第1項、第2項または第3項記載のアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。



20



<式中、Z、 $X^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の定義は式(3)-1または式(3)-2に同じである。>

7. 式(2)において、 $Y^2$ が、式(5)-1、式(5)-2、式(9)-1、式(9)-2、または式(9)-3で表わされる請求の範囲第1項、第2項、第4項または第5項記載のアントラニル  
5 酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

8. 式(1)もしくは式(2)において、Zが、一つ以上の $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-(C=O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-(C=O)R^{15}$ もしくは $-OR^{16}$ で置換されている直鎖状、分岐状もしくは環状の飽和、  
10 不飽和もしくは芳香族の $C_1 \sim C_{12}$ 炭化水素基〔ここで $C_1 \sim C_{12}$ 炭化水素基は更に置換基L(ここでLは、 $C_1 \sim 6$ のアルキル基、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、または $-CN$ を表わす。)で置換されていてよい。〕である請求の範囲第1項～第7項いずれか1項記載のアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もし  
15 くは溶媒和物。

9. 式(1)もしくは式(2)において、Zが、環内に $-NR^{17}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ を一つまたは複数個有し、かつ環内に一つ以上の $-C(=O)-$ を含んでいてもよい飽和の3～8員環もしくはこれ  
20 ら3～8員環で置換されてもよい $C_1 \sim C_4$ の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは二重結合ないし三重結合を1～2個有する不飽和炭化水素基である請求の範囲第1項～第7項いずれか1項記載のアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

25

10. 式(1)もしくは式(2)において、Zが、酸素、窒素、

- 硫黄原子から選ばれるヘテロ原子の一つ以上を環内に含む単環式もしくは二環式の芳香環（ここで芳香環は置換基Lで置換されているもよい。）で置換されているC5～C10の直鎖状もしくは分岐状の飽和もしくは不飽和炭化水素基である請求の範囲第1項～第7項
- 5 いずれか1項記載のアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

11. 請求の範囲第1項～第10項いずれか1項記載のアントラニル酸誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物と
- 10 製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

12. 細胞毒性活性を有することを特徴とする請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

- 15 13. 請求の範囲第11項または第12項記載の医薬組成物からなる癌治療剤。

14. IgE抗体産生抑制作用を有することを特徴とする請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

20

15. 請求の範囲第11項または第14項記載の医薬組成物からなるアレルギー疾患の予防剤または治療剤。

16. 該アレルギー疾患が、気管支喘息；アレルギー性鼻炎；アレルギー性結膜炎；アトピー性皮膚炎；アナフィラキシーショック；ダニアレルギー；花粉症；食物アレルギー；蕁麻疹；潰瘍性大
- 25

腸炎；好酸球性胃腸炎；または薬剤性発疹である請求の範囲第15項記載の予防剤または治療剤。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03969

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07C235/38, 237/38, 255/57, 271/16, 271/24, 275/26, 275/28, 311/07, 311/20, 323/62, C07D207/08, 209/08, C07D209/42, 211/22,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07C, C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/19910, A1 (Teijin Ltd.), 5 June, 1997 (05. 06. 97), Claims ; Compound Nos. 48, 49 & AU, 703092, B & EP, 806412, A1 & US, 5808144, A & KR, 98701699, A	1, 3, 6, 8, 11, 14-16
A		2, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
1 September, 1999 (01. 09. 99)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 1999 (14. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03969

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

211/46, 213/56, 213/64, 213/81, 213/89, 235/08, 295/20, 307/58, 307/68,  
307/85, 317/68, 333/40, C07D333/68, 401/06, 401/12, 401/14, 405/12, 409/12,  
471/04, A61K31/195, 31/215, 31/275, 31/325, 31/34, 31/36, 31/38, A61K31/40,  
31/44, 31/445

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03969

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The skeletal structure common to the compounds represented by the general formula (1) and those represented by the general formula (2) is not novel, because it is disclosed in WO, 97/19910, A1 (Teijin Ltd.) Thus it cannot be said that the matter common to both is a special technical feature. Therefore claim 1 includes two or more inventions.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/03969

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C235/38, 237/38, 255/57, 271/16, 271/24, 275/26, 275/28, 311/07, 311/20, 323/62, C07D207/08, 209/08, C07D209/42, 211/22, 211/46, 213/56, 213/64, 213/81, 213/89, 235/08, 295/20, 307/58, 307/68, 307/85, 317/68, 333/40, C07D333/68, 401/06, 401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 471/04, A61K31/195, 31/215, 31/275, 31/325, 31/34, 31/36, 31/38,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C, C07D, A61K

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/19910, A1 (帝人株式会社) 5.6月. 1997 (05.06.97)	1, 3, 6, 8, 11, 14-16
A	請求の範囲, 化合物番号48, 49 &AU, 703092, B &EP, 806412, A1 &US, 5808144, A &KR, 98701699, A	2, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.09.99

国際調査報告の発送日

14.09.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第2ページA. 欄の続き

A61K31/40, 31/44, 31/445

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

式(1)で表される化合物と式(2)で表される化合物とに共通する骨格構造は、W0, 97/19910, A1 (帝人株式会社) 5.6月. 1997 (05.06.97) に示されるように新規ではない。よって、両者に共通する事項は、特別な技術的特徴ということとはできないから、請求の範囲 1 は二以上の発明を包含するものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。